

Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Departamento de Medicina



ESTUDIO CLÍNICO ECOGRÁFICO DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Dirigida por:

Dra. Ángela Hernández Martín

Co-Dirigida por:

Dr. Fernando Alfageme Roldán

Tutor:

Dr. Fernando Alfageme Roldán

Francisco Javier García Martínez

Madrid, marzo de 2017

El presente trabajo se ha llevado a cabo en colaboración entre los Servicios de Dermatología, Neurología y Anatomía Patológica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

No hemos recibido ningún tipo de financiación para el desarrollo del mismo.

Los resultados preliminares de este estudio han sido presentados en diferentes reuniones científicas:

Nevus Anemicus: a distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1 16th European Congress of Neurofibromatosis, september 2014, Barcelona, España.

Nevus anemicus in neurofibromatosis type1: evidences that support inclusión of NA as a new diagnostic criterion. 17th European Congress Meeting, september 2016, Abano Terme, Padova, Italy.

Ecografía de la Neurofibromatosis tipo 1. III Reunión del Grupo de e-dermatología e imagen de la AEDV, enero de 2017, Madrid, España.

Hypopigmented macules. A common finding in Neurofibromatosis type 1 76th American Academy of Dermatology Meeting, march 2017, Orlando, Florida, Estados Unidos de América.

Los resultados preliminares relacionados con este estudio han sido objeto de publicación en:

Hernández-Martín A, García-Martínez FJ, Duat A, López-Martín I, Noguera-Morel L, Torrelo A. Nevus anemicus: a distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1. *Pediatric Dermatology*. 2015 May-Jun; 32:342-7.

Vázquez-Osorio, I. Duat A, García-Martínez FJ, Torrelo A, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A., 2016. Mosaic Neurofibromatosis Type 1. Unreported findings and systemic anomalies in a series of 39 children. *Pediatric Dermatology*, Epub ahead of print

Agradecimientos

A todo el personal del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Gracias por permitirme disfrutar de vuestra compañía y acompañarme hasta aquí.

A las decenas de residentes rotantes en el Servicio de Dermatología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, gracias por haberme dedicado una pequeña parte de vuestra rotación.

A mis queridos evaluadores externos Igor, Martina, Marta, María, Olalla, Ana, Flor, Jacobo e Inma. Gracias por darlo todo, sin pedir nada a cambio.

A Anna Duat y Daniel Azorín por ser parte fundamental de este trabajo. Mil gracias por todo lo que me habéis enseñado, por vuestra paciencia y por dejaros convencer.

A Eva de Andrés, brillante estadística que ha llenado de luz las sombras del primer proyecto de una larga lista.

Por supuesto a mis Directores Ángela y Fernando, referentes internacionales, admirados y respetados por igual en sus respectivos campos de trabajo.

Ángela, tu exigencia, dedicación y pasión por la medicina me ha inspirado a mí y a tantos otros a luchar por la búsqueda de la excelencia. Ha sido un orgullo y un privilegio compartir cada hora de consulta contigo.

Fernando gracias por regalarnos esta subespecialidad de la dermatología que tantas satisfacciones nos ha dado y nos dará en el futuro. Muchas gracias por tu orientación y amistad.

A mis padres y hermanos, gracias por habérmelo dado todo y por ser el origen de todo lo bueno que haga en la vida.

Y ante todo a mi mujer. Inma, mil gracias por ayudarme a conquistar cada uno de mis sueños.

Dedicada al Dr. García García, mi abuelo

“Aunque no pudimos compartir la pasión por la medicina,
siento como has guiado cada uno de mis pasos”.

ÍNDICE

I. ABREVIATURAS.....	Pág. 11
II. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 13
1. Recuerdo histórico.....	Pág. 13
➤ Primeras descripciones.....	Pág. 13
➤ Primeras clasificaciones.....	Pág. 15
2. Fundamentos biomoleculares de la Neurofibromatosis tipo 1.....	Pág. 17
➤ Vía RAS y neurofibromina.....	Pág. 17
3. Diagnóstico de la Neurofibromatosis tipo 1.....	Pág. 20
➤ Criterios diagnósticos del <i>National Institutes of Health</i>.....	Pág. 20
i. Con repercusión cutánea	
1. Manchas café con leche.....	Pág. 22
2. Efélides flexurales.....	Pág. 29
3. Neurofibromas.....	Pág. 30
➤ Caracterización clínicopatológica.....	Pág. 30
➤ Caracterización radiológica.....	Pág. 43
ii. Sin repercusión cutánea	
1. Nódulos de Lisch.....	Pág. 47
2. Glioma de vía óptica.....	Pág. 47
3. Alteraciones óseas.....	Pág. 49
4. Antecedentes familiares	Pág. 49
➤ Diagnóstico genético de la Neurofibromatosis tipo 1.....	Pág. 50
1. Técnicas moleculares.....	Pág. 50
2. Relación genofenotípica.....	Pág. 51
3. Consejo genético.....	Pág. 52
➤ Otros hallazgos clínicos frecuentes en la Neurofibromatosis tipo 1	Pág. 53
i. Cutáneos	
1. Nevus Anémico.....	Pág. 53
2. Xantogranuloma juvenil.....	Pág. 55
3. Tumores glómicos.....	Pág. 56

4.	Máculas hipopigmentadas.....	Pág. 57
5.	Hiperpigmentación difusa.....	Pág. 58
6.	Prurito generalizado.....	Pág. 58
ii.	Extracutáneos	
1.	Áreas de vacuolización mielínica.....	Pág. 63
2.	Neoplasias más frecuentes.....	Pág. 64
➤	Tumor Maligno de la Vaina Nerviosa Periférica.....	Pág. 65
➤	Melanoma.....	Pág. 66
4.	Tratamiento de la Neurofibromatosis tipo 1.....	Pág. 68

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....Pág. 71

IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....Pág. 73

1.	Diseño.....	Pág. 73
2.	Características de la población a estudio.....	Pág. 74
3.	Cálculo de tamaños muestrales.....	Pág. 75
4.	Definición de Variables.....	Pág. 76
5.	Análisis Estadístico.....	Pág. 85
6.	Análisis Cluster.....	Pág. 85
7.	Procedimiento del trabajo de campo.....	Pág. 87

V. RESULTADOS.....Pág. 91

1.	Estudio Descriptivo.....	Pág. 91
i.	Descripción de la muestra.....	Pág. 91
2.	Criterios Diagnósticos.....	Pág. 92
i.	Manchas café con leche.....	Pág. 92
ii.	Efélides flexurales.....	Pág. 92
iii.	Neurofibromas.....	Pág. 92
1.	Subtipos clínicos relevantes.....	Pág. 92
➤	Máculas Rojo Azuladas.....	Pág. 92
➤	Máculas Pseudoatróficas.....	Pág. 94

➤	Neurofibromas congénitos.....	Pág. 95
	Características clínicas.....	Pág. 95
	Características histopatológicas.....	Pág. 96
➤	Neurofibromas internos.....	Pág. 99
2.	Estudio Ecográfico.....	Pág. 100
➤	Características clínicas de las lesiones ecografiadas.....	Pág. 100
➤	Descripción de los hallazgos ecográficos.....	Pág. 101
➤	Análisis Cluster.....	Pág. 104
➤	Índice de Correlación interobservador.....	Pág. 108
➤	Seguimiento ecográfico.....	Pág. 109
iv.	Criterios Extracutáneos.....	Pág. 110
v.	Estudio genético.....	Pág. 111
3.	Hallazgos frecuentes no considerados criterios diagnósticos.	Pág. 112
➤	Cutáneos	Pág. 112
i.	Nevus Anémico (NA).....	Pág. 112
➤	Estimación del Valor predictivo positivo de los NA.....	Pág. 113
ii.	Xantogranuloma Juvenil (XGJ).....	Pág. 114
➤	Estimación del Valor predictivo positivo de los XGJ.....	Pág. 115
iii.	Máculas hipopigmentadas.....	Pág. 116
iv.	Estudio de Casos y Controles de los Hallazgos Cutáneos en la NF1..	Pág. 118
➤	Hallazgos Extracutáneos	Pág. 119
VI.	DISCUSIÓN	Pág. 121
VII.	CONCLUSIONES	Pág. 169
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	Pág. 171
IX.	ANEXOS	Pág. 187

I. ABREVIATURAS

- ✓ ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune,
- ✓ CEIC: comité ético de investigación clínica
- ✓ CFC: síndrome Cardio-Facio-Cutáneo
- ✓ cKit: receptor de tyrosine kinase
- ✓ CM-AVM: síndrome de malformaciones capilares y malformaciones arteriovenosas
- ✓ DA: dermatitis atópica
- ✓ DHPLC: denaturing high performance liquid chromatography
- ✓ DS: desviación standard
- ✓ ERK: extracelular signal regulated kinasa
- ✓ GVO: glioma de la vía óptica;
- ✓ HIUNJ: Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
- ✓ HFG1: hiperplasia fibrosa gingival tipo 1;
- ✓ HTA: hipertensión arterial;
- ✓ H&E: tinción de hematoxilina & eosina
- ✓ Grb: Growth factor receptor-bound protein
- ✓ *KIT*: proto-oncogen del receptor de tirosin quinasa
- ✓ *MAPK*: mitogen activated protein kinase
- ✓ MCCL: mancha café con leche;
- ✓ MNFRN: múltiples neurofibromas de las raíces nerviosas
- ✓ MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
- ✓ MRA: mancha rojo azulada
- ✓ NA: nevus anémico
- ✓ NIH: National Institute of Health;
- ✓ NF: neurofibromatosis
- ✓ NF1: neurofibromatosis tipo 1;
- ✓ NFP: neurofibroma plexiforme
- ✓ OMIM: Online Mendelian Inheritance in Men
- ✓ PET: tomografía por emisión de positrones
- ✓ PI3K/AKT/mTOR: phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway
- ✓ PRF: pulse repetition frequency
- ✓ PTPN11: tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11
- ✓ RAF: rapidly accelerated fibrosarcoma
- ✓ RAS: secuencias homólogas a los oncogenes de los virus de los sarcomas de las ratas
- ✓ RasGAP: Ras GTPase activating protein.
- ✓ RNM: resonancia nuclear magnética;
- ✓ SHC2: Src homology 2 domain-containing-transforming protein C2.
- ✓ SHP2: Src homology 2-containing phosphotyrosine phosphatase.
- ✓ SLG: síndrome de Legius
- ✓ CMMRD: síndrome Constitutional MisMatch Repair Deficiency
- ✓ SNC: Sistema Nervioso Central;
- ✓ SNML: síndrome Noonan con múltiples lentigos,
- ✓ *SPRED1*: Sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1
- ✓ SOS1: son of sevenless homolog 1.
- ✓ TAC: tomografía axial computarizada
- ✓ TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
- ✓ TCS: Tejido Celular Subcutáneo
- ✓ TMVNP: Tumor Maligno de la Vaina Nerviosa Periférica
- ✓ VPP: Valor Predictivo Positivo,
- ✓ VPN: Valor Predictivo Negativo,
- ✓ XGJ: xantogranuloma juvenil;

II. INTRODUCCIÓN

1. Recuerdo histórico

➤ Primeras descripciones

Algunos autores sugieren que las primeras descripciones de la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) se remontan al papiro de Ebers del año 2500 A.C., en el cual se describen pacientes aquejados por “tumores de consistencia firme, inmóviles, con nudos en su interior, como si estuvieran rellenos de aire” que pudieran corresponder a neurofibromas plexiformes (NFP) (Pérez-Pelegay 2006). También se conservan grabados y manuscritos medievales del siglo XIII referentes a figuras humanas con abundantes masas colgantes que recuerdan a neurofibromas.

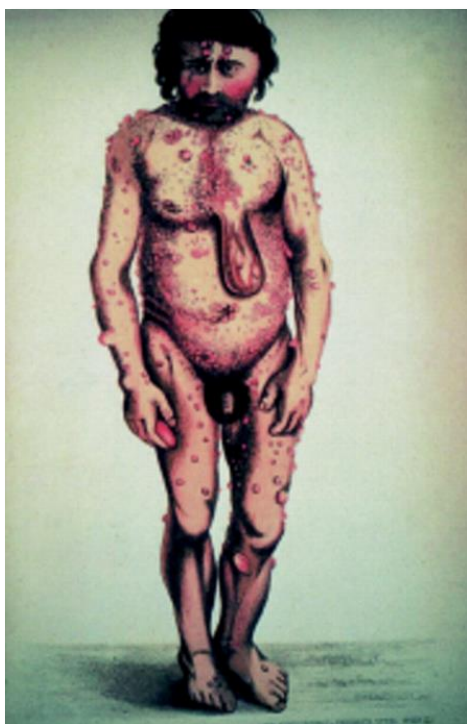


Figura II.1. El “hombre verruga” de Tilesius von Tilenau (1793). Colección personal de M. Ruggieri. Se aprecian neurofibromas cutáneos diseminados y una masa pectoral sugestiva de neurofibroma plexiforme

La primera imagen y descripción nítida de un hombre afecto por una NF1, probablemente segmentaria, aparece en el s. XVI en la enciclopedia *Monstrorum Historia* de Ulises Aldrovandi (1522-1605?) (Aldrovandi 1642; Ruggieri & Polizzi 2003).

Posteriormente en 1793, el médico, geólogo, naturalista y explorador alemán, Wilhelm Gottlieb Tilesius von Tilenau describe a un paciente afecto por NF1 con innumerables tumores fibrosos, manchas café con leche (MCCL), macrocefalia y escoliosis denominándolo “hombre verruga” (Figura II.1) (Ruggieri & Polizzi 2003; Antônio et al. 2013).

La primera descripción detallada de la NF1 corresponde al patólogo alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910), quien en 1882 publica la obra titulada “*Ueber die multiplen Fibrome der Haut and ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen*” (von Recklinghausen 1882; Fresquet Febrer 2013).

Tras difundirse este tratado se suceden las publicaciones que amplían la descripción de las características de la enfermedad, (Crowe et al. 1956; Lisch 1937) revelando una entidad multisistémica extraordinariamente heterogénea desde el punto de vista clínico.

En 1988 se publica el documento de consenso de la reunión del National Institutes of Health (NIH) de 1987, donde se establecieron los criterios diagnósticos de la enfermedad, todavía vigentes (National Institutes of Health 1988).

En las dos últimas décadas del siglo XX se llevan a cabo las investigaciones más relevantes en el campo de la genética molecular. En 1987 se localiza el gen de la *NF1* en la región pericentromérica del cromosoma 17 (Barker et al. 1987). Tres años más tarde, se determina el locus del gen (17q11.2) y la proteína derivada de este gen, la neurofibromina (Cawthon et al. 1990; Viskochil et al. 1990).

➤ Primeras clasificaciones

En 1982, Vincent M. Riccardi establece la primera clasificación clínica de las Neurofibromatosis (NF) distinguiendo hasta 8 tipos (Tabla II.1).

Tabla II.1 Clasificación de las NF de Riccardi de 1982.

Tipo I (de Von Recklinghausen)	Autosómica dominante. MCCL, Nódulos de Lisch, Múltiples neurofibromas.
Tipo II (Acústica)	Autosómica dominante. Pocas MCCL. Ausencia de nódulos de Lisch. 90% de neurinomas acústicos bilaterales.
Tipo III (Mixta)	Tumores del Sistema nervioso central y periférico. MCCL y neurofibromas.
Tipo IV (Variante)	MCCL y neurofibromas difusos, sin deformidades.
Tipo V (Segmentaria)	MCCL y/o neurofibromas limitados a un segmento corporal. Surge por una mutación somática poscigótica y generalmente no es heredable."
Tipo VI (Manchas Café Con Leche)	Sólo MCCL. Familiar.
Tipo VII (De Inicio Tardío)	No cursa con neurofibromas hasta la segunda década de vida.
Tipo VIII (No Especificada)	Neurofibromatosis definida, pero sin características de otra categoría.

La primera clasificación de las neurofibromatosis ha sufrido sucesivas modificaciones a lo largo de los años. En la actualidad, los avances en el campo de la biología molecular han permitido clarificar y redefinir los distintos subtipos de NF (Online Mendelian Inheritance in Man® 2017; Peltonen & Pöyhönen 2012). (Tabla II.2).

Tabla II.2. Clasificación de las Neurofibromatosis actualizada (Online Mendelian Inheritance in Man® 2017; Peltonen & Pöyhönen 2012).

Neurofibromatosis	Cromosoma	Gen
Neurofibromatosis tipo 1 (#162200)	17q11.2	<i>NF1</i>
Neurofibromatosis tipo 2 (#101000)	22q12.2	<i>NF2</i>
Schwannomatosis (#162091) "NF 7"	22q11.23	<i>SMARCB1</i>
Síndrome de Legius (# 611431) "Síndrome Neurofibromatosis 1-like"	15q14	<i>SPRED1</i>
Síndrome de manchas café con leche múltiples "Manchas café con leche familiares" (#114030) "NF 6"	Desconocido	<i>Desconocido</i>

Las características clínicas de la NF1 quedaron definidas por el NIH en 1987. No obstante, se han definido numerosas variantes clínicas de la NF1 (Orphanet 2017; Online Mendelian Inheritance in Man® 2017) (Tabla II.3).

Tabla II.3. Variantes clínicas y fenotipos especiales de la Neurofibromatosis Tipo 1

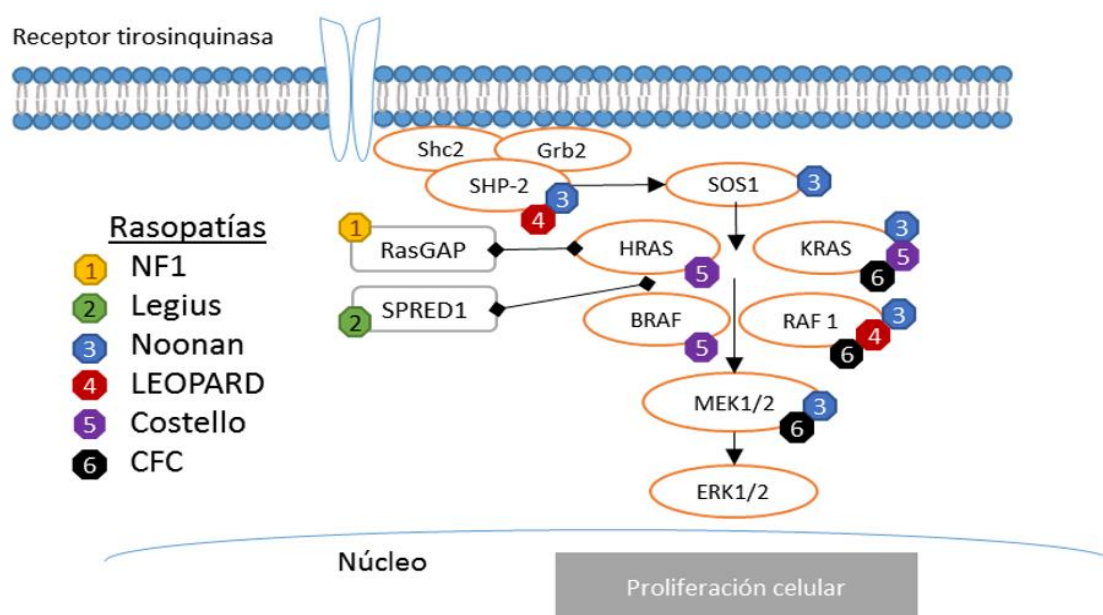
Variantes clínicas descritas de la NF1	Rasgos clínicos	OMIM	ORPHANET	Referencia
NF1 mosaico o segmentaria	Mutaciones postcigóticas en el gen <i>NF1</i> durante el desarrollo embriológico. Localizadas o generalizadas		636	(Vazquez-Osorio et al. 2016)
NF espinal	Neurofibromas afectando a todas de las raíces nerviosas de forma bilateral	#162210	636	(Ruggieri et al. 2015).
Síndrome de microdelección 17q11, 1.4 Mb	Forma grave. Dimorfismos, alteraciones del lenguaje y múltiples neurofibromas	#613675	97685	(Riva et al. 1996)
Síndrome de Watson	Estenosis pulmonar, dificultades del aprendizaje y talla baja	#193520	3444	(Allanson et al. 1991; Watson 1967)
Neurofibromatosis-Síndrome de Noonan	Pacientes NF1 con signos del síndrome de Noonan. Mutación en NF1	#601321	638	(Bertola et al. 2005)
Síndrome Jaffe-Campanacci	Fibromatosis múltiple no osificantes de huesos largos y tumores de células gigantes	-	2029	(Stewart et al. 2014)
NF1 orbitaria o cráneo-orbito-temporal	NFP ocupando la órbita. Se asocia con exoftalmos, displasias del esfenoides y herniación del lóbulo temporal	-	-	(Erb et al. 2007)
Neurofibromas plexiformes Cervicales voluminosos	NFP de gran tamaño localizados en el cuello que ocupan o comprometen las estructuras vasculares o respiratorias cervicales	-	-	(Pascual-Castroviejo et al. 2014)

2. Fundamentos biomoleculares de la Neurofibromatosis tipo 1

➤ Vía RAS y neurofibromina

La NF1 pertenece al grupo de las rasopatías, una serie de trastornos genéticos derivados de mutaciones germinales en los genes implicados en la vía de señalización Ras/Mitogen activated protein kinase (MAPK), una cascada metabólica que se encarga de regular la proliferación y la diferenciación celular, la organogénesis, la plasticidad sináptica, el crecimiento, la apoptosis y el envejecimiento celular. Los genes *RAS* fueron inicialmente identificados como secuencias homólogas a los oncogenes de los virus de los sarcomas de las ratas v-Harvey (HRAS) y Kirsten (KRAS) en muestras de tejido de cáncer de vejiga y pulmón. Cada uno de estos genes se localiza en un cromosoma distinto y codifica una proteína diferente, por lo que su alteración provocará también una enfermedad diferente. (Hernández-Martín & Torrelo 2011). (Figura II.2)

Figura II.2. Vía metabólica RAS/MAPK y síndromes asociados. Modificados de Hernández-Martín & Torrelo 2011.



A las principales rasopatías mencionadas en la figura se unen otras enfermedades relacionadas con mutaciones germinales en la vía RAS/MAPK como el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), el síndrome de malformaciones capilares y malformaciones arteriovenosas (CM-AVM) o la hiperplasia fibrosa gingival tipo 1 (HFG1), que no conllevan defectos generalizados del desarrollo pero que afectan a los mecanismos inmunológicos y la formación de los vasos sanguíneos. Grb: Growth factor receptor-bound protein 2. SHC2: Src homology 2 domain-containing-transforming protein C2. SHP2: Src homology 2-containing phosphotyrosine phosphatase. SOS1: Son Of Sevenless Homolog 1. RAF/MEK/ERK: rapidly accelerated fibrosarcoma/mitogen activated kinase/extracellular signal regulated kinase. RasGAP: Ras GTPase activating protein. SPRED1: Sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 1.

Las características clínicas de cada una de estas seis entidades dependen específicamente del gen alterado, pero el hecho de compartir una vía metabólica común justifica que muchos de los pacientes compartan rasgos fenotípicos. Es frecuente que estos pacientes presenten dificultades de aprendizaje, trastornos cardíacos, determinadas anomalías fenotípicas como macrocefalia, talla baja, o trastornos de la pigmentación, e incluso predisposición al cáncer (Tabla II.4).

Tabla II.4. Resumen de las características biomoleculares y de las manifestaciones cutáneas de las rasopatías por orden alfabético. Modificada de: (Irvine & Mellerio 2016; Hernández-Martín & Torreló 2011)

Síndrome	Gen	Cromosoma	Proteína	Manifestaciones Cutáneas
Cardio-facio-cutáneo (CFC)	<i>KRAS</i>	12p12.1	KRAS	Pelo rizado, corto y escaso Descamación ictiosiforme Hiperqueratosis folicular Uleritema ofriógenes Nevus adquiridos múltiples MCCL
	<i>BRAF</i>	7q34	BRAF	
	<i>MAP2K1</i>	15q22.31	MEK1	
	<i>MAP2K2</i>	19p13.3	MEK2	
Costello	<i>HRAS</i>	11p15.5	HRAS	Piel Laxa Hiperpigmentación Lesiones papilomatosas periorificiales Pliegues palmares profundos
	<i>KRAS</i>	12p12.1	KRAS	
	<i>BRAF</i>	7q34	BRAF	
	<i>MAP2K1</i>	12p12.1	MEK1	
Fibromatosis gingival 1	<i>SOS1</i>	2p22.1	SOS1	Fibromatosis gingival hereditaria
Legius	<i>SPRED1</i>	15q14	SPRED 1	MCCL Efélides Lipomas
Linfoproliferativo autoinmune	<i>NRAS</i>	1p15.2	NRAS	-
Malformación capilar - malformación arteriovenosa	<i>RASA1</i>	5q14.3	P120Gap	Malformaciones capilares y arteriovenosas Fístulas arteriovenosas
NF 1	<i>NF1</i>	17q11.2	Neurofibromina	MCCL Efélides axilares e inguinales Neurofibromas Xantogranulomas Tumores glómicos Nevus anémicos Hiperpigmentación difusa Prurito
Noonan	<i>PTPN11</i>	12q24.1	SHP2	MCCL Nevus melanocíticos Linfedema de extremidades inferiores
	<i>SOS1</i>	2p22.1	SOS1	
	<i>KRAS</i>	12p12.1	KRAS	
	<i>RAF1</i>	3p25.1	CRAF	
	<i>SHOC2</i>	10q25.2	SHOC2	
	<i>NRAS</i>	1p13.2	NRAS	
Noonan con múltiples lentigos	<i>CBL</i>	11q23.3	CBL	Efélides MCCL oscuras
	<i>PTPN11</i>	12q24.1	SHP2	
	<i>RAF1</i>	3p25.1	RAF1/CRAF	

La NF1 se origina en una mutación en la línea germinal del gen codificante de la neurofibromina, el gen *NF1*. Este gen, con 62 exones, se encuentra localizado en el cromosoma 17q11.2. La neurofibromina, es una proteína de 327 kDa, que se expresa en las células de Schwann, los melanocitos, los leucocitos, la glándula suprarrenal y, entre otros tejidos, en el sistema nervioso central. El segmento central de la neurofibromina, denominado NF1-GRD, actúa limitando la actividad de la enzima GTPasa (guanosin trifosfato) y, en condiciones normales, promueve la conversión de HRAS a su forma inactiva. Por tanto, las mutaciones en el gen *NF1* darán lugar a la pérdida de esta inhibición sobre la vía RAS/MAPK y a una activación ilimitada de la misma (Figura II.2).

3. El diagnóstico de la Neurofibromatosis tipo 1

La NF1 es el trastorno neurocutáneo más frecuente y la mayoría de los médicos están familiarizados con su diagnóstico. Sin embargo, la variada semiología de la NF1 dificulta el diagnóstico clínico en algunos pacientes, y no siempre existe la posibilidad de confirmar genéticamente los casos dudosos, por lo que conocer en profundidad las manifestaciones clínicas de la NF1 es esencial.

➤ Criterios diagnósticos del *National Institutes of Health*

El diagnóstico clínico de la NF1 definido en el documento de consenso del NIH se mantiene vigente en la actualidad. (National Institutes of Health 1988). Según el NIH, la observación de 2 o más de los 7 criterios diagnósticos es suficiente para confirmar la enfermedad (Tabla II.5).

Tabla II.5 Criterios diagnósticos de la NF1 vigentes en la actualidad

Criterios Diagnósticos de la Neurofibromatosis Tipo 1 del National Institutes Of Health
Seis o más MCCL Mayores a 5 mm en la infancia o mayores a 15 mm tras la pubertad
Eférides axilares o inguinales. Signo de Crowe
Dos o más neurofibromas de cualquier subtipo o un neurofibroma plexiforme (NFP)
Glioma de la vía óptica (GVO)
Dos o más nódulos de Lisch en la exploración oftalmológica
Lesiones óseas características (Displasia del esfenoides o pseudoartrosis de huesos largos)
Antecedentes de un familiar de primer grado afecto

La sensibilidad y especificidad diagnóstica de estos criterios es elevada en pacientes mayores de 8 años de edad (Cnossen et al. 1997; DeBella, Szudek, et al. 2000). Se estima que la práctica totalidad de los pacientes con NF1 presentarán al menos dos de los criterios diagnósticos a los 20 años de edad (DeBella, Poskitt, et al. 2000).

Por el contrario, el diagnóstico clínico no suele ser tan sencillo a edades tempranas de la vida. Solamente entre el 20 y el 46% de los niños sin antecedentes familiares de NF1 son diagnosticados antes de los 2 años de edad (Cnossen et al. 1997; Boulanger & Larbrisseau 2005).

La descripción de entidades con manifestaciones clínicas muy similares a las de la NF1, pero de pronóstico y manejo muy diferentes, con posterioridad a la publicación del documento de consenso del NIH, plantea la necesidad de establecer nuevas estrategias diagnósticas (Brems et al. 2007; Stevenson & Viskochil 2015; Brems et al. 2012; Shah 2010). En este sentido, la caracterización de nuevos hallazgos clínicos y radiológicos asociados a la enfermedad, hasta la fecha no considerados como criterios diagnósticos, suponen una oportunidad de avanzar en el diagnóstico clínico de la NF1.

Es importante señalar que los criterios pierden sensibilidad diagnóstica en algunos tipos especiales de NF1, como la neurofibromatosis espinal cuando no se acompaña de lesiones pigmentadas (Kaufmann et al. 2001; Burkitt Wright et al. 2013). Basados en estos hallazgos algunos autores plantean la necesidad de revisar y actualizar los criterios diagnósticos del NIH (Tadini et al. 2014).

Por los motivos expuestos, vamos a dividir el diagnóstico clínico de la NF1 en las manifestaciones que constituyen un criterio diagnóstico según el NIH, diferenciando entre la que afectan o no, la piel, y posteriormente nos referiremos a las manifestaciones cutáneas que, sin constituir un criterio formal del NIH, se detectan con especial asiduidad en este grupo de pacientes.

i. Con repercusión cutánea

1. Manchas café con leche

Las MCCL suponen el criterio clínico más importante durante la edad pediátrica. Constituyen el signo cutáneo más frecuente, presente en cerca del 100% de los pacientes. Pueden observarse en los recién nacidos o hacerse evidentes durante los primeros meses de vida, por lo que suponen el primer indicio de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan un número suficiente de MCCL para considerarlas como criterio antes del primer año de vida (Duong et al. 2011); excepcionalmente, algunos pacientes no tienen MCCL o las presentan en número insuficiente (Duat-Rodríguez et al. 2015).

Para que las MCCL sean consideradas como criterio deben contabilizarse al menos 6 de ellas y deben medir más de 5 mm en la edad infantil y ser mayores a 15 mm en la pubertad. Su tamaño aumenta de manera proporcional al desarrollo del niño y su tono parece depender del fototipo basal del paciente. Tienden a oscurecerse progresivamente a lo largo de la infancia, para aclararse de nuevo durante la edad adulta. En edades avanzadas incluso disminuyen en número (Duong et al. 2011). Se pueden observar en cualquier parte del tegumento, pero suelen respetar el área facial y las manos.

Desde el punto de vista morfológico, las MCCL típicas son de morfología ovalada o redondeada, de color marrón homogéneo y bordes regulares, bien definidos (Figura II.3). Una minoría de los pacientes presentan MCCL morfológicamente atípicas, de mayor tamaño y bordes irregulares. En la literatura científica americana se ha recurrido al símil geográfico de la “costa de California” para definir a las MCCL típicas de la NF1 y a la “costa de Maine”, más abrupta e irregular llena de cabos y farallones, para referirse a las atípicas y a las del Síndrome de McCune-Albright (Riccardi 1987).



Figura II.3 MCCL típica (derecha) de color marrón homogéneo, límites netos y morfología redondeada. Muestra diferencias evidentes con la macula asimétrica de contornos irregulares (izquierda), que en realidad corresponde a un NFP superficial. Se aprecian también efélides dispersas en torno a las MCCL.

El tamaño es muy variable, desde los 5 milímetros a varios centímetros, e incluso se han descrito MCCL gigantes (mayores a 30 cm) en pacientes con distribución en bañador y ocupando la espalda (Nunley et al. 2009).

No se ha demostrado una asociación entre el número o el tamaño de las MCCL y la gravedad de la NF1, pero si las MCCL son atípicas el diagnóstico de NF1 es menos probable (Nunley et al. 2009).

Histológicamente las MCCL presentan un incremento de melanina en los melanocitos y los queratinocitos basales, pero no una proliferación melanocitaria significativa (Requena 2012a). También se ha observado una mayor concentración de melanina y presencia de macromelanosomas en las MCCL de los pacientes con NF1 (Alvarez-Franco et al. 1991; De Schepper et al. 2006). Estudios moleculares han demostrado que los melanocitos de las MCCL exhiben una segunda mutación en el gen NF1 del alelo sano (Maertens et al. 2007).

Numerosos autores sostienen que la gran mayoría de los pacientes que presentan numerosas MCCL durante el primer año de vida (75-76%), serán diagnosticados de NF1 antes del sexto año de vida (Korf & Theos 2010; Duong et al. 2011; Nunley et al. 2009), y prácticamente el 100% antes del octavo (DeBella, Szudek, et al. 2000). Estas afirmaciones parten de una premisa falsa, al sustentarse en los resultados de estudios metodológicamente obsoletos que consideran el diagnóstico de la NF1 probado al evidenciar los criterios pigmentarios de la NF1 (Huson et al. 1988; Korf 1992; Duong et al. 2011; Nunley et al. 2009; DeBella, Szudek, et al. 2000). En la actualidad sabemos que el diagnóstico de certeza de la NF1 requiere de un tercer criterio o de la demostración de la mutación causante (Bernier et al. 2016; Spritz 2011) (Figura II.4). Los estudios que establecen un diagnóstico definitivo basado en la confirmación de la mutación arrojan resultados muy diferentes, confirmándose el diagnóstico de NF1 en un porcentaje muy inferior al de las primeras series (Messiaen et al. 2009; Nemethova et al. 2013; Yao et al. 2016). Se estima que solamente entre el 42.9 y el 64.9% de los pacientes que consultan por las MCCL son finalmente diagnosticados de NF1 (Bernier et al. 2016).



Figura II.4. Niño de 12 meses que presenta numerosas MCCL típicas desde los primeros días de vida y efélides en ausencia de otros criterios. El estudio genético confirmó que padecía una mutación missense en el gen NF1

La lista de enfermedades que pueden asociar MCCL es extensa (Tabla II. 6), siendo las rasopatías el principal diagnóstico diferencial, en particular el síndrome de Legius (SLG) (Zhang et al. 2016).

Además, las MCCL no son exclusivas de los trastornos neurocutáneos. Se calcula que hasta el 20% de los niños sanos presentan una MCCL aislada, el 4% tienen 2, y menos del 1% de la población sana tiene más de 3 (Burwell et al. 1982; Whitehouse 1966). El diagnóstico diferencial de las MCCL no asociadas a ninguna enfermedad sistémica incluye otras lesiones pigmentadas como los nevus hiperocrómicos, los mosaicismos pigmentarios, los nevus melanocíticos congénitos, los nevus spilus, la urticaria pigmentosa macular o la hiperpigmentación postinflamatoria.

Tabla II.6 Diagnóstico diferencial de la NF1. Trastornos asociados a múltiples MCCL o efélides Modificado de (Irvine & Mellerio 2016)

Síndromes o genodermatosis que manifiestan MCCL	Síndromes que pueden manifestar MCCL y efélides axilares o inguinales
Rasopatías <i>Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo</i> <i>Síndrome de Costello</i> <i>Síndrome de Noonan</i> <i>Síndrome Malformación Capilar/ Malformación Arteriovenosa</i>	<i>Síndrome de Legius / NF1-like</i> <i>Síndrome Noonan con múltiples lentigos /LEOPARD</i> <i>Piebaldismo</i>
Síndromes relacionados <i>Síndrome de MCCL familiares o múltiples</i> <i>Síndrome de McCune-Albright</i> <i>Neurofibromatosis tipo 2</i>	Síndromes que manifiestan efélides
Otros síndromes por orden alfabético <i>Anemia de Fanconi, Ataxia-telangiectasia, Esclerosis tuberosa, Enfermedad de Gaucher, Síndrome de Bloom, Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Síndromes de cromosoma en anillo, Síndrome constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD), Síndrome de Chediak-Higashi, Síndrome de Gorlin, Síndrome de hipo-hiperpigmentación progresiva familiar, Síndrome de Hunter, Síndrome de Johanson-Blizzard, Síndrome de Johnson-McMillin, Síndrome de Leschk, Síndrome de Mafucci, Síndromes MEN I y MEN II, Síndrome de Mukamel, Síndrome de Rubenstein-Taybi Síndrome de Russell-Silver, Síndrome de Tay, Síndrome de Turner y síndrome de Westerhof</i>	<i>Enfermedad de Cowden</i> <i>Complejo de Carney</i> <i>Síndrome de Peutz-Jeghers</i> <i>Síndrome gastrocutáneo</i>

MEN: Neoplasia endocrina múltiple.

El SLG (# 611431) o síndrome NF1-like, fue caracterizado molecularmente en 2007 (Brems et al. 2007). Es un trastorno hereditario autosómico dominante causado por mutaciones inactivantes en la línea germinal del gen *SPRED1*, un gen de 7 exones localizado en el cromosoma 15q13.2, cuya alteración determina una pérdida de su función supresora sobre la proteína RAF.

En la infancia es muy difícil diferenciar esta enfermedad de la NF1, ya que los pacientes con SLG presentan múltiples MCCL acompañadas o no de pecas axilares o inguinales completamente indistinguibles de las de la NF1. Los lipomas son un hallazgo frecuente, y aunque pueden existir otras manifestaciones comunes en la NF1 como macrocefalia, dificultades del aprendizaje y manifestaciones fenotípicas de tipo Noonan (Messiaen et al. 2009; Brems et al. 2012), no presentan nódulos de Lisch, neurofibromas, ni tumores del sistema nervioso central (SNC). La probabilidad de encontrar pacientes con SLG es mayor en los casos de MCCL familiares con o sin efélides (Brems et al. 2012). Cabe destacar que aproximadamente sólo un 2.8% (2.9-2.7%) de los pacientes que se presentan con MCCL en realidad padecen un SLG, por lo que la tendencia actual es analizar el gen *SPRED1* cuando se ha descartado previamente mutaciones en el gen *NF1*.

Las MCCL que aparecen en el resto de las rasopatías no han recibido la misma atención en la literatura científica, a excepción de las del síndrome Noonan con múltiples lentigos (SNML) (# 151100), o las del McCune-Albright (# 174800). Las MCCL de los pacientes con SNML, suelen ser más oscuras, de tono café negro en lugar de café con leche, a menudo son heterogéneas, y con frecuencia los bordes tienden a ser más poligonales que redondeados (Hernández-Martín & Torrelo 2011; Bujaldón 2008).

Los lentigos o efélides generalizados aparecen progresivamente a partir de los cuatro o cinco años de la vida, siendo más características del SNML que las MCCL. No obstante, también podemos observarlas en pacientes con NF1. Finalmente, otras rasopatías como el síndrome de Costello y el Cardio-Facio-Cutáneo pueden asociar MCCL, pero en una minoría de pacientes y en número escaso (Bryan et al. 2015; Morice-Picard et al. 2013; Siegel et al. 2011).

El síndrome de manchas café con leche múltiples (#114030), o síndrome de manchas café con leche familiares es un trastorno hereditario probablemente autosómico dominante, caracterizado por la presencia de múltiples MCCL en varios miembros de la familia en ausencia de otras manifestaciones de la NF1. Aunque no se ha logrado determinar el gen causal, existen discrepancias en torno a la relación de este síndrome con la NF1. Autores como Charrow y Brunner descartan la asociación de este síndrome con la NF1 y recomiendan considerarla una entidad diferenciada de las neurofibromatosis (Charrow et al. 1993; Brunner et al. 1993). Por el contrario, Abeliovich et al. sugieren una estrecha relación con el gen *NF1* a partir de análisis de ligamiento genético (Abeliovich et al. 1995). Otras hipótesis sugieren que los casos publicados corresponden en realidad a un SLG (Messiaen et al. 2009), o a formas mosaico de NF1 con afectación exclusivamente cutánea y por lo tanto, no detectable en los leucocitos sanguíneos (Maertens et al. 2007). Es posible incluso, que la mutación se localice en otro gen de la vía RAS (Niemeyer 2014; Takenouchi et al. 2014).

El síndrome de McCune-Albright se caracteriza por MCCL extensas, frecuentemente segmentarias, unilaterales, y de bordes irregulares “en costa de Maine”(Riccardi 1987). Asocia displasia fibrosa polioestótica, pubertad precoz y otras endocrinopatías, y el principal problema diagnóstico viene dado con las formas segmentarias de NF1 y con mosaicismos cutáneos hiperpigmentados.

La neurofibromatosis tipo 2 (NF2) (#101000) puede asociar MCCL en el 32-47% de los pacientes (Evans 2009), pero tiene otras manifestaciones mucho más características que permiten un fácil diagnóstico diferencial con la NF1.

Algunos pacientes con piebaldismo (#172800) que presentaban MCCL y pecas flexurales han sido diagnosticados simultáneamente de NF1. Sin embargo, en ninguno de ellos se ha demostrado mutaciones en NF1 (Spritz et al. 2004; Jia et al. 2015; Chiu et al. 2013; Stevens et al. 2012; Chang et al. 1993; Tay 1998; Spritz 2011; Duarte et al. 2010; Angelo et al. 2001). Algunos autores han propuesto que las mutaciones en el protooncogen del receptor de la tirosin quinasa

(*KIT*) conducen a la alteración en la actividad del gen *SPRED1* y al desarrollo de manifestaciones fenotípicas parecidas al SLG, tanto en pacientes con piebaldismo, como en la hiperhipopigmentación progresiva familiar (Zhang et al. 2016; Stevens et al. 2012).

Los síndromes de cromosoma en anillo se caracterizan por anomalías congénitas como dismorfia facial, microcefalia, clinodactilia, talla baja y trastornos cognitivos, y se ha descrito la existencia de MCCL múltiples de características típicas en varios de ellos (Havlovicova et al. 2007; Shah 2010).

El *constitutional mismatch repair deficiency syndrome* (CMMRD) (# 276300) también puede asociar lesiones hipo o hiperpigmentadas, pero estas últimas parecen tener bordes más irregulares y difusos que las MCCL típicas. El 97% de los pacientes presentan al menos una MCCL desde la niñez (Durno et al. 2015). A pesar de la rareza de este síndrome, es importante tenerlo en cuenta, ya que los pacientes tienen un elevado riesgo de padecer neoplasias sólidas y hematológicas en las primeras décadas de vida.

Finalmente, otros síndromes referidos en la tabla II.6, pueden asociar MCCL, pero habitualmente en número insuficiente para cumplir el criterio de NF1.

2. Efélides flexurales

Las efélides son lesiones pigmentadas de pequeño tamaño (entre 1 y 2 mm) y color marrón. La presencia de pecas axilares e inguinales (signo de Crowe) es muy característica y su detección verifica el segundo de los siete criterios clínicos diagnósticos. También pueden observarse en otras localizaciones como la cara, el cuello y el tronco. Su incidencia es muy variable, oscilando en las diferentes series entre el 21% y el 93,7% (Boulanger & Larbrisseau 2005; Duat-Rodríguez et al. 2015). Surgen durante la infancia, habitualmente a partir de los 2 años de vida (Obringer et al. 1989; Duat-Rodríguez et al. 2015). Excepcionalmente se aprecian durante el periodo neonatal o en los primeros meses de la vida (Isaacs 2010). Los hallazgos histológicos y ultraestructurales son idénticos a los de las MCCL, por lo que algunos autores proponen incluir las efélides y las MCCL en un mismo criterio diagnóstico (Tadini et al. 2014).

Las efélides pueden aparecer en otras genodermatosis que también presentan MCCL, por lo que es imprescindible establecer el diagnóstico diferencial con estos síndromes. En particular, el 48% de los pacientes con SLG cumplirán ambos criterios (Messiaen et al. 2009), por lo que como comentábamos anteriormente numerosos autores sostienen que el diagnóstico definitivo de la NF1 no puede sustentarse exclusivamente en los criterios cutáneos pigmentarios, requiriéndose para el diagnóstico definitivo el cumplimiento de un tercer criterio del NIH o bien confirmación genética (Bernier et al. 2016).

3. Neurofibromas

➤ Caracterización clínicopatológica

Los neurofibromas son las neoplasias neurales cutáneas más frecuentes. La presencia de al menos dos neurofibromas cutáneos o un único neurofibroma plexiforme constituye un criterio diagnóstico de NF1. El documento de consenso del NIH no especifica si la naturaleza de la lesión debe confirmarse histológica o radiológicamente, aspecto que tampoco ha sido aclarado en las ratificaciones posteriores de los criterios (Gutmann et al. 1997).

A diferencia de lo comentado en el apartado de las lesiones pigmentarias, solamente de forma anecdótica se han descrito casos de otras enfermedades con MCCL y efélides que asocien neurofibromas (Conboy et al. 2016), por lo tanto, la coexistencia de ambas lesiones permite el diagnóstico de certeza de la NF1.

A excepción de los neurofibromas plexiformes, que pueden estar presentes en la etapa neonatal, la mayoría de los neurofibromas no se evidencian hasta la pubertad (Williams et al. 2009). Se calcula que aproximadamente el 84% de los pacientes presenta uno o varios tipos de neurofibroma a los 20 años (DeBella, Szudek, et al. 2000).

Histopatológicamente, los neurofibromas son lesiones no encapsuladas, que en función del subtipo estarán limitados a la dermis o se extenderán por la hipodermis y por las estructuras vecinas. En el componente celular del neurofibroma se incluyen, además de las células de Schwann, macrófagos, axones, fibroblastos, y mastocitos (Staser et al. 2010; Prada et al. 2013). Se disponen conformando fascículos de células fusiformes que siguen trayectos ondulados desordenados, entre los cuales se encuentra el estroma (Megahed 1994). El estroma puede presentar áreas mixoides, y en ocasiones es de aspecto escleroso o hialinizado (Requena 2012a).

Clasificación de los neurofibromas

Atendiendo exclusivamente a los criterios del NIH, los neurofibromas se dividen en neurofibromas cutáneos y plexiformes. Esta subdivisión es demasiado simplista y no permite caracterizar adecuadamente a la mayoría de los neurofibromas.

Se han empleado numerosas clasificaciones más complejas tratando de describir adecuadamente la riqueza de los matices clínicos, histológicos y radiológicos de los neurofibromas. Tal y como puede observarse en la tabla II.7, en las clasificaciones clínicas existentes se incluyen también términos histológicos (dérmico, plexiforme, difuso) y rasgos de comportamiento biológico (ocupante de espacio, invasivo), lo cual dificulta la categorización meramente clínica sin estudios complementarios de imagen o histopatológicos.

Tabla II.7 Clasificaciones clínicas de los neurofibromas

Williams et al. 2009 Hirbe et al. 2014	Sehgal et al 2009 Riccardi 1989	Boyd et al. 2009	Rosser &Packer 2002	Hernández-Martín. 2016
1. Cutáneo (focal o difuso)	1. Cutáneo	1. Cutáneos	1. Cutáneo localizado	1. Superficiales
2. Subcutáneos	2. Subcutáneo	- Dérmicos o cutáneos	2. Cutáneo Difuso	- Cutáneos
3. Plexiforme (nodular o difuso)	3. Plexiforme nodular	- Subcutáneos (nodulares)	3. Intraneural localizado	- Subcutáneos
- Superficial	4. Plexiforme difuso	- Manchas rojoazuladas y pseudoatróficas	4. Neurofibroma plexiforme	o Nodulares
- Ocupante de espacio			5. Masivo de tejidos blandos	o Difusos
- Invasivo		2. Plexiformes		2. Profundos
4. Espinales				

Por otra parte, la terminología utilizada para designar los distintos tipos clínicos de neurofibromas no es homogénea, y las mismas lesiones se denominan de diferentes formas dependiendo de los autores. Por ejemplo, los neurofibromas cutáneos son denominados indistintamente neurofibromas dérmicos, neurofibromas localizados o superficiales, o neurofibromas nodulares en algunos trabajos (Barbarot et al. 2007), mientras que el término “difuso” se ha empleado para definir formas generalizadas de NF1 (neurofibromatosis difusa) (Beattie & Hall 1912), en referencia al patrón histológico difuso o mal definido, para clasificar

radiológicamente a los neurofibromas subcutáneos de límites mal definidos (Chen et al. 2007) y para referirse al subtipo de NFP de características expansivas (Lim et al. 2005).

Histopatológicamente los neurofibromas se clasifican en localizados, difusos y plexiformes (World Health Organization 2013).

Los localizados desde el punto de vista histopatológico son tumores dérmicos bien delimitados, aunque no encapsulados. Suelen respetar una fina banda de dermis papilar. Ocupando el resto de la dermis encontramos fascículos de células fusiformes que se disponen de forma desordenada embebidas en un estroma colágeno de componente mixoide variable (Requena 2012a).

Los difusos, son lesiones peor delimitadas que se caracterizan precisamente por la infiltración del componente celular del neurofibroma de forma difusa de la dermis y del tejido celular subcutáneo (Hassell et al. 2008).

El termino plexiforme hace referencia a la disposición del tejido neurofibromatoso formando grandes fascículos de células fusiformes inmersas en un estroma mixoide, remedando plexos nerviosos agrupados. Estos fascículos están constituidos por células de Schwann, fibroblastos y axones entremezclados con grandes troncos nerviosos que se extienden por la dermis, el tejido celular subcutáneo y los tejidos blandos adyacentes (Requena 2012a).

Más allá de estos, se han descrito numerosas variantes que suponen sólo una curiosidad histopatológica sin repercusión terapéutica ni pronóstica (Tabla II.8) (Requena 2012a).

Tabla II.8. Variantes histopatológicas de los neurofibromas(Requena 2012a; Megahed 1994).

❖ Pigmentado	❖ Con atipia
❖ Esclerótico	❖ Paciniano
❖ Celular	❖ Con células granulares
❖ Mixoide	❖ Con adipocitos o lipomatizado
❖ Hialinizado	❖ Con células vacuolizadas
❖ Epiteliode	❖ Con células dendríticas multinucleadas y pseudorosetas

Con el objeto de simplificar nuestra exposición, a continuación, se detallarán los distintos tipos de neurofibromas considerados en las clasificaciones clínicas más utilizadas, haciendo referencia a los hallazgos histológicos más comunes en cada uno de ellos. En un segundo apartado se estudiarán las características radiológicas que los definen.

Neurofibromas Cutáneos

Los neurofibromas cutáneos, también denominados dérmicos, focales o localizados representan el tipo de neurofibroma más frecuente. Se manifiestan como lesiones sobreelevadas, sésiles o pediculadas, de consistencia blanda o elástica y depresibles a la palpación. Es característico el signo del “ojal” o “button-holing” que consiste en la sutil depresión de la lesión a la presión con el dedo.

Suelen apreciarse a partir de los 8 años, incrementando su número con la edad (Figura II.5) (Duong et al. 2011; DeBella, Szudek, et al. 2000). Su crecimiento se acelera durante la adolescencia y el embarazo, por lo que se cree que son hormonodependientes, de hecho, se ha demostrado que poseen receptores para progesterona (Tucker et al. 2009; McLaughlin & Jacks 2003).

Pueden apreciarse en cualquier localización, pero muestran especial predilección por el tronco y, en el caso de las mujeres adultas, la zona periareolar (Riccardi 1989).

Histopatológicamente son lesiones por lo general localizadas, aunque muchos de ellos pueden asociar otras formas o variantes infrecuentes (González-Vela et al. 2006; Novoa et al. 2014).



Figura II.5. Paciente afecto por NF1 de 89 años de edad, que presenta cientos de neurofibromas cutáneos en ausencia de MCCL. Izquierda: Región torácica anterior. Derecha: Región torácica posterior

Aunque suelen ser asintomáticos, en ocasiones provocan picor, síntoma atribuido a los numerosos mastocitos que los infiltran. A pesar de su benignidad, a menudo provocan problemas estéticos o funcionales por su volumen y/o visibilidad y precisan extirpación quirúrgica. Sin embargo, la transformación maligna es excepcional (Hirbe & Gutmann 2014).

Existen dos subtipos de neurofibroma cutáneos que merecen especial atención, las manchas rojo-azuladas (MRA) (Figura II.6a) y las máculas pseudoatróficas (Figura II.6b). Por su peculiar aspecto son consideradas patognomónicas de la enfermedad (Westerhof & Konrad 1982).

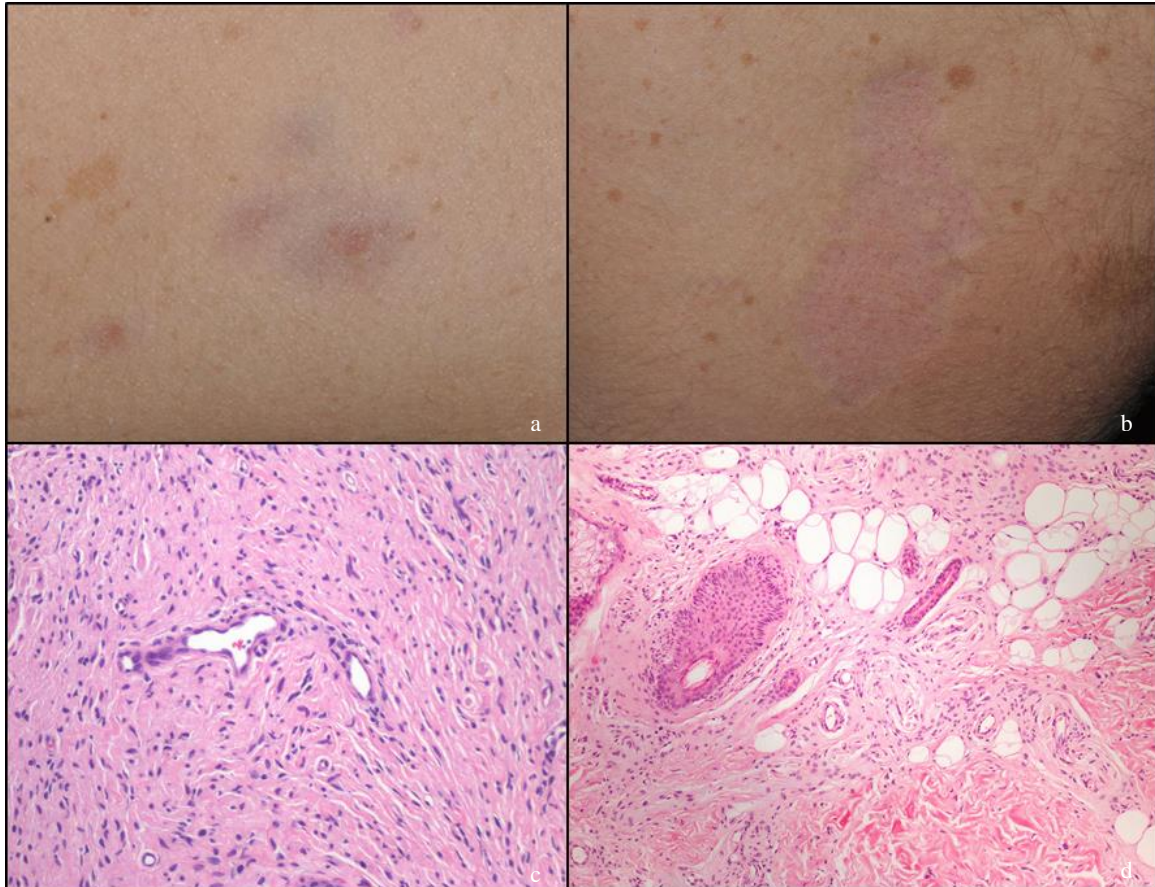


Figura II.6. Imagen clínica e histopatológica que evidencia las diferencias clínicas entre una mancha rojo azulada y una mancha pseudoatrófica. a. Maculo pápula de color azulado redondeada de 2 cm de diámetro en la pared costal de una niña de 14 años. Nótese la elevación central de la lesión. b. Mácula de aspecto atrófico de color rosado de 5x3 cm de diámetro en el muslo de un varón de 16 años. c. Histopatológicamente se observa un vaso sanguíneo de aspecto telangiectásico rodeado por tejido neurofibromatoso constituido por células fusiformes. d. Proliferación de tejido neurofibromatoso en la unión dermohipodérmica entremezclado entre los lobulillos grasos y rodeando los anejos.

Las MRA, también conocidas como manchas angiomasas y ceruleodérmicas, como su nombre indica, son de color rojo azulado tenue, aplanadas en su origen o ligeramente sobreelevadas o cupuliformes con el paso de los años (Westerhof & Konrad 1982). De morfología ovalada y bordes suaves son lesiones por lo general menores a 2 cm de diámetro. Presentan un característico tacto blando y son depresibles a la palpación. Surgen en la pubertad y son más frecuentes en el escote, aunque pueden afectar a cualquier localización (Zeller et al. 2002). Aunque pueden pasar desapercibidos están presentes en aproximadamente el 7,5% de los pacientes adultos (Zeller et al. 2002). Histológicamente se aprecia una proliferación vascular en

la dermis papilar por vasos de pared engrosada rodeados de células fusiformes dispersas por la dermis reticular e hipodermis (Figura II.6c).

Las máculas pseudoatróficas son muy poco frecuentes. Se manifiestan clínicamente como depresiones circunscritas de la superficie cutánea de tamaño y color variable. Se han descrito de color blanco grisáceo, rojo azulado e incluso del color de la piel normal (Chiu et al. 2009; Westerhof & Konrad 1982; Piqué et al. 1996). De mayor tamaño que las MRA, alcanzan entre 5 y 10 cm (Westerhof & Konrad 1982; Chiu et al. 2009).

Histológicamente se aprecia una ligera disminución en el recuento de fibras de colágeno y de las fibras elásticas, sin llegar a presentar una verdadera atrofia o hipoplasia dérmica a costa de una proliferación de tejido neural (Figura II.6d) (Piqué et al. 1996; Chiu et al. 2009).

Algunos autores consideran que las máculas pseudoatróficas y rojoazuladas corresponden a la misma lesión (Zeller et al. 2002). Sin embargo, en la descripción inicial de Westerhof y Konrad se diferencian con claridad (Westerhof & Konrad 1982). También se les ha denominado hipoplasia dérmica neurofibromatosa (Norris et al. 1985).

Adicionalmente, se han publicado 2 casos anecdóticos de las denominadas manchas neurovasculares (NVS). Éstas, se manifiestan como máculas rosadas de límites mal definidos, localizados en las extremidades. El examen histopatológico demuestra la proliferación de vasos dérmicos de pared gruesa rodeadas de fibras de colágeno compacto de aspecto fibroso y focos de proliferación neural (Crall et al. 2016).

Neurofibromas Subcutáneos

Los neurofibromas subcutáneos se consideran un grupo individual en algunas clasificaciones (Williams et al. 2009; Hernández-Martín & Duat-Rodríguez 2016a) aunque otros autores prefieren incluirlos dentro de los cutáneos (Boyd et al. 2009). La diferencia probablemente estribes en considerar o no el tejido celular subcutáneo como parte de la piel. Las principales clasificaciones hacen referencia a dos tipos de neurofibromas subcutáneos, los nodulares y los difusos.

Los nodulares, o localizados intraneurales (Rosser & Packer 2002), se definen como nódulos palpables de consistencia gomosa que siguen el trayecto de los nervios periféricos. Pueden ser dolorosos o presentar a la palpación sensación de hormigueo o sensibilidad al estar conectados a un tronco nervioso. Se estima que aproximadamente el 20% de los pacientes presentan alguno de estos neurofibromas. Se han relacionado con un riesgo incrementado de desarrollar neurofibromas internos y con un mayor riesgo de mortalidad (Khosrotehrani et al. 2005; Sbidian et al. 2011; Sbidian et al. 2012). Pueden aparecer en cualquier localización, pero son particularmente frecuentes en las extremidades y el cuello, motivo por el cual debe establecerse el diagnóstico diferencial con las adenopatías laterocervicales en la edad pediátrica.

Existen diferencias por sexo, siendo más numerosos en varones que en mujeres, salvo en el grupo de mujeres con uno o más hijos para el cual el riesgo de presentarlos se iguala o incrementa (Sbidian et al. 2016).

Histológicamente pueden presentar tanto un patrón localizado como plexiforme (Hirbe & Gutmann 2014).

Los neurofibromas subcutáneos difusos son los peor caracterizados desde un punto de vista clínico. De hecho, en algunas clasificaciones no se hace referencia a estos neurofibromas (Sehgal, Srivastava, et al. 2009; Boyd et al. 2009). Otros autores los clasifican entre los

neurofibromas cutáneos (Rosser & Packer 2002). Se manifiestan como placas o masas subcutáneas más o menos extensas, de límites mal definidos y consistencia elástica o blanda. Se localizan habitualmente en la cabeza y el cuello. No suelen asociar pigmentación ni hipertriosis. Se estima que solamente el 10% de los pacientes que presentan estas lesiones padecen NF1 (Peh et al. 1997). Desde el punto de vista histopatológico se caracterizan por un patrón difuso.

Neurofibromas Plexiformes

En la actualidad, la mayoría de las clasificaciones clínicas, a excepción de la de Hernández-Martín (Hernández-Martín & Duat-Rodríguez 2016b), incluyen el término histológico “plexiforme”, categorizándolos como un grupo independiente de neurofibromas (Williams et al. 2009; Hirbe & Gutmann 2014; Sehgal et al. 2013; Riccardi 1989; Boyd et al. 2009; Rosser & Packer 2002).

No obstante, como comentamos anteriormente el término plexiforme hace referencia a un rasgo histológico y, en consecuencia, se debería considerar que un neurofibroma es plexiforme si se dispone de un estudio histopatológico.

Los NFP suponen una variante clínicopatológica de gran transcendencia diagnóstica, ya que la identificación de una sola de estas lesiones confirma un criterio diagnóstico de NF1. Se trata de tumores de estirpe neural originados en nervios del sistema nervioso periférico (Pemov et al. 2017). Son tumores característicos de la NF1, aunque no se pueden considerar patognomónicos (Bechtold et al. 2012).

A diferencia de los neurofibromas cutáneos, más o menos focales, los neurofibromas plexiformes muestran tendencia a desarrollarse longitudinalmente a lo largo de un nervio y de sus ramas. Habitualmente se trata de lesiones congénitas, aunque pueden no evidenciarse hasta etapas tardías de la vida, salvo que exista una mácula hiperpigmentada con o sin hipertriosis asociada

en la superficie de la piel. En ocasiones, un mechón de pelo puede ser el único signo visible del NFP; estos pelos suelen ser cortos, gruesos, y de color negro (Boyd et al. 2009). Con el transcurso de los años las lesiones se engrosan, haciéndose palpables y adoptando la consistencia típica de los neurofibromas en “saco de gusanos” o “bolsa de



Figura II.7. Neurofibroma plexiforme congénito desfigurante. Intervenido en varias ocasiones por la escoliosis y complicaciones secundarias en la pared costal.

canicas” (Figura II.7). Cuando la proliferación del tejido conectivo es importante, adquieren el aspecto de masas flácidas colgantes, en ocasiones, desfigurantes. Los neurofibromas plexiformes localizados en miembros inferiores pueden dar lugar a la clásicamente denominada *elefantiasis neurofibromatosa*, la cual puede confundirse con grandes malformaciones vasculares (O’Keefe et al. 2005).

El reconocimiento precoz de estos neurofibromas en su fase maculosa hiperpigmentada y/o de hipertrichosis focal es particularmente relevante en los niños pequeños y en pacientes con criterios pigmentarios de NF1 exclusivamente, ya que permiten confirmar de inmediato el diagnóstico de NF1 (Riccardi 1987). No obstante, deben diferenciarse de las MCCL extensas, los hamartomas de músculo liso, el nevus de Becker y los nevus melanocíticos congénitos.

Algunas clasificaciones subdividen los NFP en nodulares y difusos (Sehgal, Srivastava, et al. 2009; Riccardi 1989).

De manera esquemática, las formas nodulares corresponden a un entramado de neurofibromas nodulares subcutáneos, mientras que las lesiones difusas tenderían a afectar a todas las capas cutáneas, la fascia muscular, el músculo, los huesos e incluso infiltrar vísceras (Sehgal, Srivastava, et al. 2009).

Al igual que en el caso de los nodulares, se ha relacionado la existencia de neurofibromas plexiformes con un peor pronóstico, con predisposición a los neurofibromas internos e incluso con mayor mortalidad (Sbidian et al. 2011; Sbidian et al. 2012).

Neurofibromas profundos o internos

Los neurofibromas profundos o internos pueden pasar desapercibidos durante la inspección al no relacionarse directamente con la piel, como en el caso de los neurofibromas viscerales o paraespinales (Sbidian et al. 2012). No obstante, pueden ser evidentes o palpables en la piel en estadios proliferativos avanzados.

Los neurofibromas internos suelen estar presentes desde el nacimiento, pero tardan en desarrollarse y hacerse sintomáticos. Pueden tener morfología nodular o difusa y presentarse en cualquier localización, de la que dependerá su sintomatología y morbilidad.

La existencia de estos neurofibromas puede sospecharse al evidenciar asimetrías corporales, malformaciones en la pared costal, disestesias en las extremidades o alteraciones de la marcha (Rosser & Packer 2002). El riesgo de desarrollarlos es mayor en pacientes de sexo femenino que además presenten NFP y neurofibromas subcutáneos (Sbidian et al. 2012).

Aunque el tamaño aumenta a partir de la adolescencia y es más acusado en el sexo femenino, no se han encontrado marcadores hormonales que lo justifiquen (Tucker et al. 2009; Dagalakakis et al. 2014). Varios estudios, han calculado una prevalencia de estas lesiones en los niños en torno al 10% (Sbidian et al. 2012). Cerca del 10% de estos neurofibromas internos pueden experimentar transformación maligna a un TMVNP (Sbidian et al. 2012).

Pueden detectarse neurofibromas plexiformes hasta en el 57% de los pacientes en los que se realiza una RMN de cuerpo entero, en la actualidad no existen protocolos de estadiaje o seguimiento con estos estudios radiológicos (Rauen et al. 2015).

Existen tres formas especiales de NF1 caracterizadas por la presencia masiva de NFP a nivel espinal, orbitaria y cervical.

Los neurofibromas espinales suelen manifestarse como masas paravertebrales. Pueden afectar a una o a múltiples raíces nerviosas (MNFRN) y pueden asociar déficits motores y sensitivos.

La neurofibromatosis espinal familiar (#162210) es una variante hereditaria de NF1 cuya característica fundamental es la presencia de neurofibromas en las raíces nerviosas que se manifiestan como masas paravertebrales con o sin otros estigmas de NF1 (Burkitt Wright et al. 2013). El diagnóstico de neurofibromatosis espinal requiere la demostración mediante RNM de neurofibromas profundos en todas las raíces nerviosas de forma bilateral, siendo al menos uno de ellos confirmado histopatológicamente (Ruggieri et al. 2015).

La neurofibromatosis orbitaria o cráneo-órbito-temporal no ha sido reconocida por el OMIM como variante de la NF1 pero es ampliamente mencionada en la literatura (Avery et al. 2017; Erb et al. 2007). Se caracteriza por la presencia de un extenso NFP que ocupa toda la órbita, invade los músculos orbitarios, y se asocia a exoftalmos, asimetría ocular, deformidad temporal, displasia del esfenoides y herniación del lóbulo temporal (Erb et al. 2007). Esta forma de NF1 es terriblemente desfigurante, se asocia a una marcada morbilidad y es muy difícil de corregir quirúrgicamente.

Al igual que sucede con la forma orbitaria, los neurofibromas voluminosos del cuello no representan un fenotipo familiar hereditario sino a un grupo de pacientes afectados por neurofibromas de comportamiento similar en una localización determinada (Pascual-Castroviejo et al. 2014). En estos casos, se evidencian NFP de gran tamaño localizados en el cuello que ocupan e incluso comprometen por su creciente volumen las estructuras vasculares o respiratorias cervicales (Pascual-Castroviejo et al. 2014). Son más frecuentes en niños o en adultos jóvenes y experimentan fases de rápido crecimiento y fases de mayor estabilidad. Se comportan

habitualmente como neurofibromas difusos que pueden resultar localmente agresivos. La extirpación de estas lesiones suele resultar infructuosa y suele acompañarse de importantes complicaciones y de iatrogenia.

➤ Caracterización radiológica

El empleo de técnicas de imagen es imprescindible para valorar la extensión y progresión de los neurofibromas subcutáneos y plexiformes, pero no se utiliza de rutina y no hay consenso sobre qué pacientes deben ser monitorizados con técnicas de imagen (Ferner et al. 2007).

Ecografía

La ecografía cutánea es una técnica sencilla, inocua, rápida y de extraordinaria utilidad en el estudio de los neurofibromas. Las sondas de alta frecuencia (14-22 MHz), permiten la confirmación diagnóstica de los neurofibromas superficiales de manera rápida y no invasiva. Las sondas convencionales nos permitirán definir mejor la profundidad y relaciones anatómicas de los neurofibromas. Además, facilita el marcaje o delimitación intraoperatoria y preoperatoria de los tumores neurales (Pedro et al. 2015).

La primera referencia sobre la ecografía de los neurofibromas data de 1982, momento en que se describe el aspecto ecográfico de un neurofibroma plexiforme (Reuter et al. 1982). La mayoría de las publicaciones sobre la ecografía de los diferentes tipos de neurofibromas se limitan a casos aislados (Hassell et al. 2008; Kami et al. 2012; Kara et al. 2010; Karabacak et al. 2014; Zarchi et al. 2014; Ambardekar et al. 2012; Barajas-Gamboa & Flórez-Salamanca 2009; Gosein et al. 2013; Beggs et al. 1998) o pequeñas series (Wu et al. 2013; Chen et al. 2007).

La clasificación ecográfica más empleada los divide en localizados, difusos y plexiformes (Wortsman et al. 2013; Gruber et al. 2007; Chen et al. 2007; Kara et al. 2010; Karabacak et al. 2014; Wu et al. 2013; Yilmaz et al. 2014; Zarchi et al. 2014). Sin embargo, resulta llamativo que muchos autores no establezcan diferencias entre los subtipos de neurofibroma cuando describen los hallazgos ecográficos de las lesiones que estudian (Ambardekar et al. 2012; Giovagnorio et al. 1999; Gosein et al. 2013; Kami et al. 2012; Reuter et al. 1982; Song et al. 2014; Tsai et al. 2008; Barajas-Gamboa & Flórez-Salamanca 2009). En la mayoría de los trabajos, aunque con excepciones, se describen las lesiones de forma genérica como nódulos hipoeoicos, sólidos,

ovalados y bien definidos, entendiéndose por tanto que sólo hacen referencia a los neurofibromas localizados (Gruber et al. 2007; Kami et al. 2012; Song et al. 2014; Wu et al. 2013).

Los neurofibromas localizados o solitarios se localizan en el tejido celular subcutáneo y se manifiestan como nódulos hipoecoicos ovoides o fusiformes, bien definidos, dispuestos centralmente en el trayecto de un nervio del cual parte una rama nerviosa aferente y otra eferente (Wortsman et al. 2013). En alguno de ellos se observa refuerzo posterior (Tsai et al. 2008).

El signo ecográfico más característico de estos neurofibromas es el “signo en diana”. Al realizar un corte transversal el aspecto ecográfico de las lesiones nodulares es laminar con un centro hiperecogénico y periferia hipoecoica (Gruber et al. 2007). Este signo también ha sido denominado en “grano de café” (Song et al. 2014). No es un signo patognomónico puesto que ocasionalmente también se observa en algunos Schwannomas (Tsai et al. 2008).

Los neurofibromas difusos se definen como masas subcutáneas mal definidas hiperecogénica que se caracterizan por un crecimiento tumoral infiltrativo en el tejido celular subcutáneo. Algunas presentan múltiples estructuras tubulares hipoecoicas y un aumento de la vascularización (Wortsman et al. 2013; Hassell et al. 2008; Chen et al. 2007).

Finalmente, los neurofibromas plexiformes suelen describirse como lesiones heterogéneas constituidas por múltiples tractos hipoecoicos de disposición tortuosa siguiendo el trayecto de un nervio. Presentan focos de hiperecogenicidad entre los tractos hipoecoicos, correspondientes al estroma y al tejido neurofibromatoso respectivamente, que les confiere el aspecto característico en panal de abejas (Wortsman et al. 2013; Gruber et al. 2007; Gosein et al. 2013).

Estas lesiones tienen capacidad de progresión, rompen la vaina periférica y se extienden más allá del perineuro (Yilmaz et al. 2014). Sehgal en 2009 y de nuevo en 2013, describe una lesión frontal en un adulto como una lesión hipoecoica de bordes mal definidos y algunos canales vasculares mostrando un flujo de baja resistencia y emplea el termino neurofibroma plexiforme

superficial (Sehgal et al. 2013; Sehgal, Sharma, et al. 2009). Dicha descripción y hallazgos se asemejan a la de algunos neurofibromas difusos (Hassell et al. 2008).

Los neurofibromas cutáneos, no se incluyen en la mayoría de las clasificaciones ecográficas pese a que se identifican con facilidad mediante ecografía. Se observan como lesiones ovales o pedunculadas e hipoeoicas de límites bien definidos localizados en la dermis o en el límite dermohipodérmico (Hernández-Martín & Duat-Rodríguez 2016a).

La mayoría de los trabajos no hacen referencia al estudio en modo Doppler de los neurofibromas. Los que hacen mención a la vascularización de estas lesiones sugieren que suele estar ausente en las formas nodulares (Barajas-Gamboa & Flórez-Salamanca 2009; Giovagnorio et al. 1999) o ligeramente aumentada en los difusos y plexiformes (Chen et al. 2007; Sehgal et al. 2013).

El principal diagnóstico diferencial ecográfico debe establecerse con los TMVNP, los cuales suelen apreciarse como masas heterogéneas hipoeoicas que, a diferencia de las lesiones benignas, presentan una pseudocápsula formada por elementos engrosados de la periferia hiperecogénica de la vaina nerviosa. También pueden observarse focos de necrosis, calcificaciones y en ocasiones la vascularización es anárquica (Yilmaz et al. 2014). Otros tumores de estirpe neural como los schwannomas pueden ser indiferenciables de los neurofibromas nodulares o localizados. Contrariamente a los neurofibromas, los schwannomas suelen localizarse en posición excéntrica respecto al nervio del que surgen y pueden presentar calcificaciones focales o quistes en su interior (Tsai et al. 2008; Gruber et al. 2007).

Resonancia Nuclear Magnética

El estudio mediante resonancia nuclear magnética (RNM) se ha posicionado como la técnica de elección para el estudio de los NFP y los neurofibromas difusos (Hassell et al. 2008; Friedrich et al. 2003; Mautner et al. 2006). Estas lesiones se observan como imágenes hiperintensas en secuencias T2 e isointensas en T1.

El estudio mediante RNM nos permite delimitar y conocer la extensión de los NFP clasificándolos en superficiales y profundos (Lim et al. 2005; O'Keefe et al. 2005). Además, nos permite conocer el comportamiento de estos NFP, habiéndose definido tres patrones de crecimiento (Mautner et al. 2006; Friedrich et al. 2003) :

1. Superficial, no invasivo, limitado a la piel y tejido celular subcutáneo y de lento crecimiento.
2. Ocupante de espacio. Se desarrolla en capas profundas de la piel. Crece en gran extensión, pero no invade los músculos adyacentes.
3. Invasivo. Límites no definidos. No puede ser extirpado sin reseccionar estructuras u órganos adyacentes.

La principal limitación de la RNM en la población pediátrica es que requiere sedación en la mayoría de los casos.

Tomografía axial computarizada

El empleo de la Tomografía axial computarizada (TAC) en el estudio de los neurofibromas en la NF1 se limita al estudio de los neurofibromas internos, especialmente a los de localización mediastínica y abdominal (Ueda et al. 2015; Salamon et al. 2015) y en combinación con la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) en casos de sospecha de TMVNP.(Khiewvan et al. 2014).

ii. Criterios sin repercusión cutánea

1. Nódulos de Lisch

Los nódulos de Lisch o hamartomas iridianos se manifiestan como pequeñas máculas hiperpigmentadas asintomáticas y sin repercusión en la visión localizadas en el iris (Lisch 1937). Habitualmente aparecen entre los 5 y los 10 años de edad. Se estima que en torno al 90-95% de los adultos presenta nódulos de Lisch (Williams et al. 2009). Para su diagnóstico se requiere una valoración oftalmológica con lámpara de

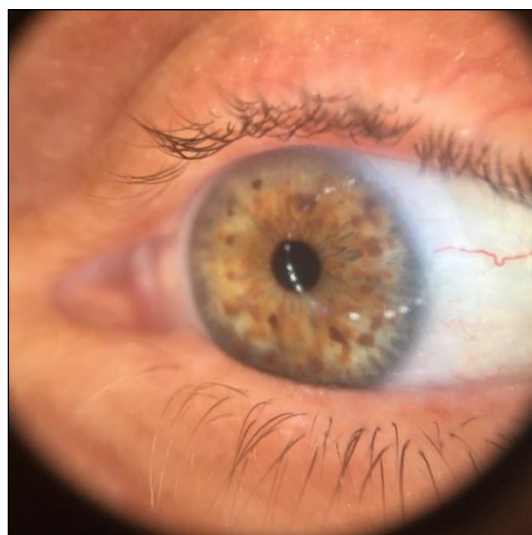
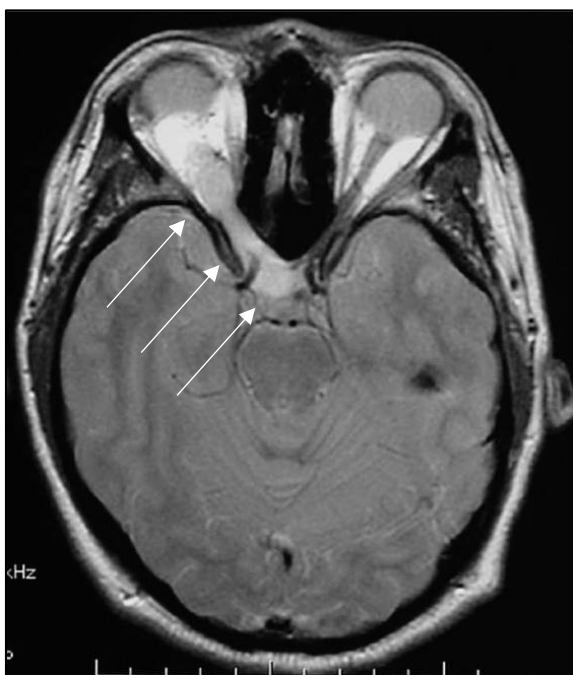


Figura II.8. Imagen dermatoscópica de numerosos Nódulos de Lisch en una paciente de ojos claros

hendidura, preferiblemente por oftalmólogos expertos (Boyd et al. 2009). Según observaron autores españoles, en las personas de ojos claros los nódulos de Lisch pueden observarse mediante epiluminescencia (Gómez Moyano et al. 2015) (Figura II. 8). El diagnóstico diferencial debe establecerse con los nevus melanocíticos del iris.

2. Glioma de la vía óptica

EL GVO es un tumor del nervio óptico presente entre el 15 y el 30% de los pacientes pediátricos con NF1 (Duat-Rodríguez et al. 2015). Los GVO suponen el 85% de los gliomas de bajo grado (astrocitomas pilocíticos) de los pacientes con NF1. La mayoría de los niños con GVO (59%) padecen NF1 (Nicolin et al. 2009); en general, los GVO son menos agresivos en estos casos que cuando aparecen de manera aislada. La mayoría aparecen durante los primeros años de vida y tiene localización unilateral o quiasmática.



Figural II.9. Glioma de la vía óptica del ojo derecho con extensión hasta el quiasma

La edad media de diagnóstico oscila entre los 3,8 y los 5,1 años en las diferentes series pediátricas publicadas (Boulanger & Larbrisseau 2005; Duat-Rodríguez et al. 2015).

Los GVO se asocian con pérdida de la agudeza visual, proptosis y cefaleas acompañadas de vómitos. Otro de los síntomas más sugestivos de GVO es la pubertad precoz por hipopituitarismo secundario (Boulanger & Larbrisseau

2005).

Aunque la mayoría de autores no recomiendan realizar RNM de rutina en pacientes asintomáticos (Blanchard et al. 2016), la elevada incidencia de los GVO en la etapa preescolar y las posibles consecuencias hace aconsejable realizar un estrecho seguimiento oftalmológico en los niños con NF1 (Figura II.9). Sin embargo, dadas las dificultades inherentes al estudio oftalmológico en niños pequeños no colaboradores y la trascendencia de la RNM cerebral para el diagnóstico del GVO y las señales hiperintensas, otros investigadores recomiendan realizar RNM periódicas desde los 2 años de edad (Griffiths et al. 1999; Duat-Rodríguez et al. 2015).

El tratamiento del GVO en los pacientes con NF1 suele ser conservador salvo que se observe disminución en la agudeza visual o progresión tumoral. La primera línea de tratamiento es la quimioterapia con vincristina y carboplatino. El tratamiento quirúrgico queda reservado para los tumores orbitales de gran tamaño sin visión útil, con exposición de la córnea o proptosis (Listernick et al. 2007). La radioterapia se desaconseja debido al alto riesgo neoplasias secundarias.

3. Alteraciones óseas

La displasia del ala del esfenoides y la displasia de huesos largos son dos manifestaciones óseas características de la NF1 cuya detección constituye un único criterio diagnóstico. Deben sospecharse por la clínica y posteriormente confirmarlas mediante pruebas de imagen.

La displasia congénita de huesos largos se manifiesta en el 3-5% de los pacientes con NF1. Es más frecuente a nivel tibial y se suele evidenciar al iniciar el niño la deambulación por la curvatura anterolateral de la pierna (Feldman et al. 2010). Puede dar lugar a fracturas patológicas y pseudoartrosis. La cirugía ortopédica no siempre es resolutive (Stevenson et al. 2013).

La displasia del ala del esfenoides suele manifestarse unilateralmente afectando al hueso frontal y a la órbita del 1% de los pacientes de NF1. Puede dar lugar a exoftalmos pulsátil con herniación cerebral en la órbita (Rommel et al. 2016). La reconstrucción quirúrgica del techo de la órbita es el tratamiento de elección (Niddam et al. 2014).

4. Antecedentes familiares

La NF1 es de herencia autosómica dominante, pero se estima que el 50% de los casos son esporádicos o de novo y en consecuencia sólo la mitad de los pacientes tienen antecedentes familiares de la enfermedad. Sin embargo, en algunas ocasiones la enfermedad pasa desapercibida en los progenitores, por lo que es importante explorarles en busca de signos de la enfermedad. Por otro lado, hay formas mosaico de la enfermedad en las que una mutación somática temprana cursa con una clínica indistinguible de las formas germinales de la enfermedad.

➤ **Diagnóstico genético de la Neurofibromatosis tipo 1**

El estudio genético no es considerado un criterio diagnóstico por el NIH, sin embargo, en pacientes que presenten solamente “criterios cutáneos pigmentarios” se ha admitido la demostración de mutaciones en el gen de la neurofibromina como confirmación diagnóstica (Bernier et al. 2016).

Los costes inherentes a los estudios moleculares condicionan que algunos autores no consideren prioritario el estudio genético de rutina en niños pequeños que no cumplen los criterios clínicos de la enfermedad. En su opinión, un resultado negativo en la prueba genética no excluiría el diagnóstico. Además, la detección de la anomalía genética carece de valor pronóstico y no modifica el seguimiento (Hersh 2008; Corkill & Ross 1969; Radtke et al. 2007).

En la práctica suelen ser los propios padres, informados sobre los mayores riesgos y peores perspectivas de la enfermedad, los que solicitan la realización de los estudios genéticos que les permitan conocer con certeza si su hijo sufre o no la enfermedad. El tiempo de demora diagnóstica suele concluir con la observación de los nódulos de Lisch o de los primeros neurofibromas cuando los niños alcanzan la edad escolar. La edad media de diagnóstico en algunas series ronda los 4,5 años (Cnossen et al. 1997).

Presumiblemente, los avances tecnológicos en el diagnóstico molecular y el abaratamiento de los costes facilitarán muy pronto la generalización del estudio genético.

1. Técnicas moleculares

La complejidad técnica de las pruebas genéticas limita su empleo generalizado. La dificultad del procedimiento radica en el gran tamaño del gen NF1, está formado por 62 exones de entre 100 y 200 pares de bases que se extienden a lo largo de 282 kb de ADN, en la existencia de pseudogenes homólogos en regiones pericéntricas de otros cromosomas, en la escasa correlación genofenotípica y en la ausencia de zonas mutacionales “calientes” o hotspot.

La combinación de técnicas moleculares aumenta la sensibilidad de la detección de las anomalías genéticas. En concreto, la combinación del análisis de RNA (cDNA-DHPLC denaturing high performance liquid chromatography) y MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), validada por autores españoles, tiene una sensibilidad del 95% en la detección de mutaciones del gen NF1 y proporciona resultados muy fiables (Valero et al. 2011).

Hasta la fecha se han descrito cerca de 2000 mutaciones diferentes (Leiden Open Variation Database 2017). Las mutaciones más frecuentes en la NF1 se producen por cambios puntuales en la secuencia codificante del gen, sobre todo de tipo splicing, missense o frameshift, y sólo una minoría de los casos presenta una delección o microdelección genética. La penetrancia de la enfermedad se estima próxima al 100% en los adultos.

2. Relación genofenotípica

No existe correlación genofenotípica salvo en contadas excepciones: 1) las microdeleciones completas del gen NF1 de 1.4 Mb, que condicionan una forma de la enfermedad de mayor gravedad, con numerosos neurofibromas espinales y plexiformes, anomalías cognitivas, rasgos dismórficos y tendencia a la malignización; 2) las delecciones de 3 pares de bases en el exón 17 afectando a un único aminoácido (c.2970-2972 del AAT), se manifiestan con MCCL y efélides en ausencia de neurofibromas (Upadhyaya et al. 2007); 3) las mutaciones en el codón 1809 del exón 29, que cursan con estenosis pulmonar y talla baja, características fenotípicas del síndrome de Noonan (Santoro et al. 2015; Pinna et al. 2014); 4) las delecciones de un único aminoácido, p.Met992del en el gen NF1, que producen un fenotipo indistinguible del SLG (Rojnueangnit et al. 2015).

3. Consejo genético

La NF1 es un trastorno autosómico dominante y por tanto existe un riesgo de transmitir la enfermedad al 50% de la descendencia. Sin embargo, salvo en casos muy contados expuestos anteriormente, no existe relación genofenotípica que permita predecir la expresividad clínica de la enfermedad, ni siquiera dentro de la misma familia.

Cuando no existen antecedentes conocidos de NF1, es imperativo examinar a los padres en busca de los estigmas cutáneos o de los nódulos de Lisch antes de asegurar que se trata de una mutación esporádica. Ocasionalmente, uno de los padres puede presentar una forma paucisintomática o en mosaico de la NF1 que pudiera haber pasado desapercibida. En ausencia de signos clínicos de la NF1, el riesgo para los padres de tener otro hijo con NF1 es muy bajo, menor al 1% (Ferner et al. 2007). En casos dudosos se puede solicitar el análisis genético del gen NF1 que con las técnicas actuales tiene una sensibilidad próxima al 95%. (Valero et al. 2011).

El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante el análisis de ADN fetal extraído de las vellosidades coriónicas o en la amniocentesis. Sin embargo, muchas parejas descartan dicho análisis ya que esta prueba no permite determinar la gravedad ni el pronóstico de la enfermedad (McEwing et al. 2006). El diagnóstico genético preimplantacional supone una alternativa para las parejas que desean evitar la interrupción terapéutica del embarazo (Merker et al. 2015).

Los hijos de pacientes de NF1 en los que no se han realizado técnicas de selección de embriones requieren una evaluación al nacer de las posibles complicaciones tempranas de la NF1, y al menos una revisión anual hasta que se pueda descartar la enfermedad. Si no hay signos clínicos de NF1 a la edad de 2 años, especialmente MCCL, el diagnóstico de NF1 es poco probable, pero se recomienda una revisión final a los 5 años (Ferner et al. 2007).

➤ **Otros hallazgos clínicos frecuentes en la Neurofibromatosis tipo 1**

i. **Cutáneos**

El reconocimiento de otros signos clínicos de la enfermedad no considerados criterios por el NIH puede facilitar el diagnóstico de la NF1. Muchos de estos hallazgos son cutáneos y son crecientes las voces que apoyan la inclusión de algunos de ellos entre los criterios diagnósticos de la enfermedad.

1. **Nevus Anémico**

Los NA son anomalías vasculares congénitas que se manifiestan como máculas pálidas muy sutiles que aumentan su expresividad clínica mediante fricción o aumento de la temperatura local de la zona (Figura II.10).



Figura II.10 Nevus anémicos localizados en región preesternal y pectoral derecha en un varón de 11 años, sin antecedentes familiares de NF1, que presentaba exclusivamente criterios pigmentarios de la NF1. El diagnóstico se confirmó meses después al desarrollar 2 neurofibromas subcutaneos

La primera descripción de los NA data de 1906 (Vörner 1906) y se relacionó por primera vez con la NF1 en el año 1915 (Naegeli O 1915). Sin embargo, dicha asociación no recibió atención en la literatura hasta el año 2013 cuando se comenzaron a publicar series largas (Tadini et al. 2013; Marque et al. 2013; Ferrari et al. 2014; Hernández-Martín et al. 2015; Vaassen & Rosenbaum 2016). Estas lesiones pueden pasar desapercibidas salvo que se busquen de manera sistemática, lo cual explica las marcadas diferencias en la prevalencia de los NA según la naturaleza retrospectiva o prospectiva de los estudios, la cual oscila entre el 8,85% (Tadini et al. 2013), y el 51% (Marque et al. 2013) respectivamente.

Desde el punto de vista clínico, los NA son lesiones asintomáticas de contorno bien definido polilobulado o irregular, cuyo tamaño varía entre pocos milímetros y varios centímetros. Es frecuente apreciar lesiones satélites rodeando a una mácula central de mayor tamaño (Ahkami & Schwartz 1999).

En la NF1 los NA pueden ser únicos o múltiples y localizarse en cualquier zona del cuerpo, aunque son más frecuentes en la región preesternal (Hernández-Martín et al. 2015; Marque et al. 2013). Se cree que los NA están presentes desde el nacimiento o desde los primeros meses de vida (Ferrari et al. 2014; Ahkami & Schwartz 1999), hecho reflejado en una elevada prevalencia en la población pediátrica. Característicamente podemos facilitar su observación mediante fricción o aplicando calor, al provocar vasodilatación periférica a la lesión.

La fisiopatología de estas lesiones es desconocida en la actualidad, aunque no se observa un recuento diferente de los vasos sanguíneos respecto a la piel sana en los estudios histopatológicos (Fleisher & Zeligman 1969). Los vasos dérmicos en los NA tienen un tamaño y estructura normal. Diferentes estudios apuntan a un fenómeno de vasoconstricción simpaticomimética. La inyección de catecolaminas y otros vasodilatadores como acetilcolina, histamina, serotonina, prostaglandina E y pilocarpina no produce eritema en los NA a diferencia de lo que ocurren en la piel sana (Fleisher & Zeligman 1969; Ahkami & Schwartz 1999). Otros autores sospechan que la proliferación anormal del músculo liso de los vasos cutáneos podría

justificar estas lesiones (Marque et al. 2013). Recientemente se ha apuntado a un probable desequilibrio entre los receptores α y β adrenérgicos provocado por el déficit de neurofibromina, dando lugar a un incremento del estímulo α adrenérgico y por tanto vasoconstricción mantenida de los vasos dérmicos (Vaassen & Rosenbaum 2016).

2. Xantogranuloma juvenil

Los xantogranulomas juveniles (XGJ) son la forma más frecuente de histiocitosis de células no Langerhans, y suponen un hallazgo relativamente común en la NF1. Se manifiestan como pequeñas pápulas de color amarillo o amarillo-anaranjado, asintomáticas, solitarias o múltiples, predominantemente localizadas en la cabeza y el cuello. Los XGJ suelen apreciarse en niños menores de 2 años, aunque suelen desaparecer espontáneamente antes de los 5 años de edad (Fenot et al. 2014). La prevalencia estimada en pacientes con NF1 oscila entre el 0.7% en adultos y el 37,5% en niños. (Ferrari et al. 2014; Fenot et al. 2014).

Algunos autores destacan el elevado valor predictivo positivo para los XGJ en niños que cumplían exclusivamente el criterio de MCCL, al igual que sucede con los NA (Ferrari et al. 2014).

La presencia de XGJ en los pacientes con NF1 ha sido relacionada con un mayor riesgo de leucemia infantil, en particular de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) multiplicando por 20-32 veces el riesgo de desarrollarla (Zvulunov et al. 1995; Cooper et al. 1984). Sin embargo, esta asociación no ha sido refrendada por otros estudios; al no haberse demostrado una mayor incidencia de LMMJ en series amplias, prospectivas y retrospectivas, de pacientes con NF1 que además presentan XGJ (Ferrari et al. 2014; Hernández-Martín et al. 2015). En consecuencia, la sospecha de LMMJ en un paciente con NF1 que desarrolla XGJ debería estar dirigida por la sintomatología clínica y la exploración física, refiriéndolo al servicio de Hemato-oncología

pediátrica sólo en caso de palidez, sangrado, tos, fiebre de origen desconocido, y hepatoesplenomegalia (Jans et al. 2015).

3. Tumores glómicos

La asociación de los tumores glómicos con la NF1 se sospecha desde 1938 (Klamber 1938), estableciéndose definitivamente en 2009 al demostrarse la inactivación bi-alélica del gen *NF1* en las células del tumor glómico (Brems et al. 2009).

Los tumores glómicos son lesiones vasculares benignas que se originan en las células glómicas, unas células musculares lisas presente en las comunicaciones arteriovenosas de la piel acral que participan en la termorregulación. Los tumores glómicos suelen localizarse en los dedos de las manos, particularmente en la región subungueal, y se caracterizan por producir un dolor paroxístico a la presión y con los cambios de temperatura. En los pacientes con NF1 tienden a ser múltiples y recidivantes (Harrison et al. 2013). Son menos frecuentes en niños, estimándose una prevalencia del 5% en los pacientes adultos con NF1 frente al 2% de la población general (Kumar et al. 2014). En torno al 30% de los pacientes con tumores glómicos sufren NF1 (Kumar et al. 2014; Harrison et al. 2013), por lo que es conveniente explorar bien a los individuos que los padecen para descartar otros estigmas cutáneos de la enfermedad.

Desde el punto de vista histológico los tumores glómicos son neoplasias vasculares sólidas. Suelen observarse como nódulos no encapsulados bien delimitados por tejido conectivo compacto, formados por islotes de células glómicas monomorfas, redondeadas o poligonales, de núcleo grande y citoplasma escaso. En el centro de estos islotes se aprecian pequeños vasos tapizados de endotelio (Requena 2012b).

4. Máculas hipopigmentadas

La presencia de máculas hipopigmentadas en el contexto de la NF1 se ha mencionado en varios trabajos previos (Boyd et al. 2009; Riccardi 1987). En 1987 Riccardi (Riccardi 1987), en una revisión de su casuística expone que las maculas hipopigmentadas son hallazgos relativamente frecuentes en la NF1, concluyendo que entre el 2 y el 3% de los pacientes las presentan y que su tamaño varía entre los 5 y los 15 mm y morfología variable (Riccardi 1987). Es interesante señalar que se han descrito casos en los que los neurofibromas cutáneos y subcutáneos se asocian a hipopigmentación cutánea suprayacente (Khandpur et al. 2004), o a poliosis en el cuero cabelludo (Sandoval-Tress & Nava-Jiménez 2008; Koplon & Shapiro 1968; Kwon et al. 2005).

Finalmente, se han descrito individuos afectados simultáneamente por esclerosi tuberosa (ET) y NF1 (Janeiro et al. 2008).

El principal diagnóstico diferencial de las máculas hipocrómicas en los pacientes con NF1 son los NA, los cuales son fáciles de identificar mediante fricción al provocar rubor periférico y acentuar la palidez central (Figura II.11), y con las lesiones hipopigmentadas asociadas a la dermatitis atópica (DA), dada la elevada prevalencia de esta enfermedad inflamatoria en la población pediátrica.



Figura II.11 Mácula hipopigmentada pectoral izquierdo. El eritema en el centro de la lesión tras la fricción permite diferenciarlo de un NA.

5. Hiperpigmentación difusa

Un signo comúnmente observado en los pacientes con NF1 es el fototipo más elevado que el de sus padres y hermanos no afectados, por lo que algunos autores sugieren que existe una hiperpigmentación generalizada difusa (Boyd et al. 2009). A favor de esta teoría está el hallazgo de una leve hiperpigmentación de base que delimita el segmento afectado en las formas mosaico de la enfermedad (Vazquez-Osorio et al. 2016). Además, recientemente han demostrado en estudios in vitro que los melanocitos con mutación en la línea germinal del gen NF1 reproducen esta hiperpigmentación, la cual se atribuye a la sobreexpresión de MITF, tirosinasa y tautomerasa dopacroma, factores involucrados en la melanogénesis (Allouche et al. 2015).

6. Prurito generalizado

Se estima que entre el 19,4 y el 35% de los pacientes con NF1 sufre prurito (Khosrotehrani et al. 2005). El picor puede ser intenso y suponer un importante menoscabo en la calidad de vida.

La fisiopatología del prurito generalizado en los pacientes con NF1 es incierta. Se ha sugerido que podría deberse al elevado número de mastocitos cutáneos o ser secundario a la colestasis hepática descrita en algunos pacientes (Monk et al. 1985).

En el 52,5% de los casos el picor se localiza en los neurofibromas. (Brenaut et al. 2016). El picor localizado y persistente puede alertar sobre el desarrollo de tumores medulares o del sistema nervioso central (Khosrotehrani et al. 2005). Las características neuropáticas del picor o el solapamiento con dolor o disestesias se atribuyen al daño de fibras nerviosas. Otros autores sostienen que el prurito de los neurofibromas puede justificarse por un recuento aumentado de mastocitos cutáneos (Staser et al. 2010).

ii. Extracutáneos

La NF1 se caracteriza por ser una entidad de marcada variabilidad clínica, pudiendo afectar a todos los sistemas corporales. En la tabla II.9 se enumeran las principales manifestaciones extracutáneas de la enfermedad. Merecen especial atención las áreas de vacuolización mielínicas por su valor diagnóstico y la patológica neoplásica maligna por su papel pronóstico.

Tabla II.9 Manifestaciones extracutáneas frecuentes en la NF1 no consideradas criterios diagnósticos

Comorbilidades	Frecuencia	Definición y características	Cita bibliográfica
<i>Neurológicas</i>			
I. Cefalea	25-30% (10% <13 años)	Predominantemente en varones. Habitualmente tensional aunque puede ser de cualquier tipo. En ocasiones, es un signo de alarma de posibles complicaciones.	(DiMario & Langshur 2000)
II. Deficit cognitivo	50%	De intensidad y tipo variable. Interfieren significativamente en la calidad de vida de estos niños. Más común en varones. La prevalencia del retraso mental es sólo ligeramente superior a la población general (4-8%).	(Hyman et al. 2005)
III. Epilepsia	3-13%	Predominantemente focales y de intensidad moderada. Las crisis pueden aparecer a cualquier edad, siendo más frecuentes en la edad infantil. Asociadas a disgenesia cortical.	(Ferner et al. 2007)
IV. Malformaciones	5%	La malformación de Chiari tipo I es la más frecuente junto con la hidrocefalia secundaria a la estenosis del acueducto de Silvio.	(Miraglia et al. 2016; Pascual-Castroviejo et al. 2007)
V. TDAH	40%	Se calcula que es al menos tres veces más frecuente que en la población general. El subtipo TDAH combinado es el más habitual. Principal causa de deficit de aprendizaje.	(Hyman et al. 2005; Boulanger & Larbrisseau 2005)
VI. Vasculopatía del SNC	2-12%	Predominantemnte afectan al sistema arterial, concretamente la arteria carótida interna y la arteria cerebral media. <u>Síndrome de moyamoya</u> : entidad oclusiva cerebrovascular caracterizada por una estenosis progresiva de la arteria carótida interna y arterias proximales cerebrales con formación de una red vascular colateral anormal de pequeños vasos con un aspecto angiográfico característico de “niebla o humo”.	(Duat-Rodríguez et al. 2014; Kaas et al. 2013)
<i>Musculoesqueléticas</i>			
I. Escoliosis	10%	Curvatura lateral de la columna. Se suele manifestar en torno a los 10 años de edad. De patogenia desconocida. Región cervical inferior o dorsal superior. Se clasifica en idiopáticas y distróficas. Las formas distroficas son más graves aunque menos frecuentes. Puede relacionarse con NFP subyacentes y puede llegar a suponer un compromiso de la vía respiratoria.	(Feldman et al. 2010; Boyd et al. 2009)
II. Macrocefalia	25-50%	Se define como la determinación del perímetro cefálico superior al p97. No existe diferencia entre sexos y se presenta en todas las edades. En algunos pacientes se trata de una macrocefalia relativa; en la que el perímetro cefálico se encuentra dentro de los parámetros normales para la edad pero desproporcionado en relación a la talla. Ocasionalmente puede deberse a hidrocefalia o patología tumoral.	(Rafia et al. 2004; Clementi et al. 1999)
III. Pectus excavatum y pectus carinatum	-	El pectus excavatum es la alteración de la pared torácica más frecuente. Se define por la presencia de una depresión en la pared anterior del tórax como consecuencia de la desviación dorsal del esternón y la tercera a séptima costilla o cartílago costal. El pectus carinatum se define por la protrusión anterior del esternón y cartílagos adyacentes. No son rasgos específicos de la NF1. De hecho son más frecuentes del Síndrome de Marfán, del Noonan y del Síndrome de Turner.	(Cobben et al. 2014)
IV. Talla baja	25%	Rasgo común generalmente primario. La afectación de la talla se produce en todo el esqueleto de forma proporcional. También pueden ser secundarias a lesiones hipotalámicas o hipofisarias.	(Clementi et al. 1999; Cnossen et al. 1997)

Comorbilidades	Frecuencia	Definición y características	Cita bibliográfica
<i>Cardiovasculares</i>			
I. Anomalias cardíacas	15,3%	La más frecuente es el reflujo valvular mitral leve. La de mayor transcendencia es la estenosis pulmonar por su relación con otros síndromes y porque se ha relacionado con otras variantes fenotípicas de neurofibromatosis, como el síndrome de Neurofibromatosis-Noonan y el síndrome de Watson.	(Incecik et al. 2015)
II. Hipertensión	1,4-15,8%	Su prevalencia aumenta con la edad. Se deberá descartar origen secundario a un feocromocitoma, o por vasculopatía renal o aórtica.	(Boulanger & Larbrisseau 2005)
III. Vasculopatía periférica	1%	La neurofibromina está presente en las células endoteliales y musculares de los vasos. Por lo tanto, las anomalías vasculares pueden afectar a cualquier vaso. Afectan predominantemente a la aorta, a las arterias mesentéricas y a las arterias renales. Puede presentarse asociada a hipertensión arterial. Debe descartarse vasculopatía aórtica o de sus ramas en casos de crisis hipertensiva.	(Kaas et al. 2013)
<i>Gastrointestinales</i>			
I. Celiaquía	Caso esporádico	No parece guardar relación con la NF1. Debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con patología gastrointestinal.	(Biagi et al. 2005)
II. Estreñimiento	30%	Es un síntoma frecuente en la infancia. Los diámetros rectales son proporcionalmente elevados y el tiempo de tránsito colónico está prolongado. La fisiopatología subyacente sigue siendo desconocida, pero se sospecha cierta anomalía del sistema nervioso entérico o la presencia de neurofibromas o tumores gastrointestinales asociados.	(Riccardi 1982a; Pedersen et al. 2013)
III. Síndrome Carcinóide	1,5%	Los tumores carcinoides en la NF1 se encuentran habitualmente localizados en el duodeno. Asocia flushing facial, diarrea, patología cardíaca derecha, telangiectasias faciales y broncoconstricción.	(Ferner et al. 2007)
IV. Sintomatología abdominal	25%	Ante signos como distensión abdominal, dolor abdominal repentino o persistente, diarrea crónica, signos de malabsorción, sangrado gastrointestinal o emesis recurrente debemos descartar la existencia de neurofibromas en la vía digestiva, de estenosis de la arteria mesentérica o de tumores del estroma gastrointestinal (GIST).	(Hersh 2008)
<i>Endocrinológicas</i>			
I. Feocromocitoma	-	Es un tumor excepcional en la infancia. Incidencia inferior al 1 o 2% en adultos. Es más frecuente de localización suprarrenal. Puede cursar con síntomas como hipertensión, crisis hipertensivas, sudoración, agitación, ansiedad y cefalea. Puede formar parte de un síndrome de neoplasias endocrinas múltiples.	(Boulanger & Larbrisseau 2005)
II. Pubertad precoz	3-5%	Habitualmente asociado a GVO u otros tumores del SNC.	(Boulanger & Larbrisseau 2005)
III. Osteoporosis y Déficit de Vitamina D	50%	La concentración de 25-OH Vitamina D es menor en los pacientes pediátricos de NF1 (<30 ng/ml). Se ha relacionado con la hiperpigmentación propia de los pacientes con NF1 y por la falta de exposición solar. A diferencia de los adultos no parece relacionarse con una mayor prevalencia de neurofibromas ni fracturas.	(Stevenson et al. 2011)

Comorbilidades	Frecuencia	Definición y características	Cita bibliográfica
Otras Neoplasias			
I. Leucemia mielomonocítica juvenil	¿0.4 - 1.6%?	La LMMJ ha sido relacionada tradicionalmente con la presencia de XGJ en la NF1. Recientes estudios prospectivos amplios no han registrado ningún caso de Leucemia en pacientes con NF1. En la literatura encontramos publicaciones recurrentes a dicha asociación. Se ha demostrado la mutación de NF1 en las células leucémicas.	(Uusitalo et al. 2016; Zvulunov et al. 1995)
II. Meduloblastoma	¿?	Es un tumor intracraneal maligno de células embrionarias pequeñas que se origina a nivel del cerebelo. Las neoplasias de la fosa posterior no son comunes en la NF1. En la literatura sobre neoplasias en la NF1 se suceden las menciones esporádicas a meduloblastomas localizados en la fosa posterior. Se sospecharán en caso de síntomas cerebelosos como ataxia o por sintomatología debida a la hidrocefalia secundaria a estenosis del 4º ventrículo. Se asocian a otras genodermatosis como el Síndrome de Gorlin.	(Corkill & Ross 1969)

1. Áreas de vacuolización mielínica.

Entre el 43 y el 93% de los niños con NF1 presentan señales hiperintensas sin efecto masa ni influencia del contraste en las secuencias T2 y FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) en el estudio de RMN (Duat-Rodríguez et al. 2015). Aunque inicialmente se etiquetaban como hamartomas cerebrales, los estudios histopatológicos en cadáver (DiPaolo et al. 1995) y mediante técnicas de análisis de difusión por RNM han permitido conocer que corresponden a áreas de vacuolización o espongiosis mielínica en ausencia de desmielinización o daño axonal (Billiet et al. 2014; DeBella, Poskitt, et al. 2000). La localización más frecuente es el cerebelo seguido del tronco cerebral y de los ganglios basales.

Este hallazgo es característico pero no patognomónico de la NF1 y en la actualidad no se considera criterio diagnóstico (Blanchard et al. 2016; Mentzel et al. 2005; Billiet et al. 2014; McEwing et al. 2006; DeBella, Poskitt, et al. 2000). En estudios de casos y controles se estima una sensibilidad diagnóstica del 70% (IC 53-83%) y una especificidad del 100% (CI 86-100%) para esta prueba, siendo de especial utilidad entre los 2 y los 12 años de vida (Lopes Ferraz Filho et al. 2008). Sin embargo, en otros estudios se han encontrado hasta en un 16% de los controles, al incluir en dicho grupo pacientes con antecedentes de enfermedades metabólicas, infecciosas y tumorales tras tratamientos con radioterapia. Estas imágenes suelen regresar tras la adolescencia siendo mucho menos frecuentes en los pacientes mayores de 20 años. En un estudios retrospectivos en la población pediátrica la prevalencia de estas hiperseñales alcanza el 74,8% (Duat-Rodríguez et al. 2015), mientras que en otro trabajo en pacientes adultos (edad media 28,97 \pm 10,8 años), se demostraron hiperseñales en el 35,5% (n, 11) de los pacientes (Jiménez Caballero et al. 2013).

Existen discrepancias en la relación entre estas áreas de vacuolización mielínica y alteraciones cognitivas y otras manifestaciones clínicas de la NF1. Si bien, no se ha demostrado una relación entre la presencia y el número de estas hiperseñales y la disminución del cociente intelectual de los pacientes afectos, la existencia de hiperseñales de localización talámica o

afectando a múltiples áreas supone un mayor riesgo de déficit cognitivo.(Moore et al. 1996; Chabernaud et al. 2009; Denckla et al. 1996).

2. Neoplasias

Las neoplasias son la complicación más temida de la NF1. Como comentamos con anterioridad, la ruta de señalización de las MAPK desempeña un papel esencial en el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular en condiciones fisiológicas; por consiguiente, los fallos en la regulación de dicha ruta contribuyen a la transformación celular y están involucrados en la progresión tumoral. La incidencia de tumores malignos en niños menores a 16 años es del 14,7% en la NF1(Varan et al. 2016).

El riesgo relativo de desarrollar una neoplasia maligna es 5 veces mayor para los afectados por la NF1 que la población general. (Uusitalo et al. 2016).

Las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica en la NF1 son los gliomas intracraneales (20%), que incluye a los GVO y a otros gliomas de alto y bajo grado, seguidos por el TMVNP y los rhabdomyosarcomas (Varan et al. 2016). La LMMJ, los meduloblastomas y los linfomas no Hodgkin, son también más frecuentes en la edad pediátrica, mientras que los tumores estromales gastrointestinales (GIST) (4-25%), los feocromocitomas (0.1-5%), el cáncer de mama y los tumores carcinoides son más habituales en la edad adulta (Hirbe & Gutmann 2014).

La tasa de mortalidad global por cáncer en la NF1 es mayor en individuos menores de 50 años, fundamentalmente a expensas del TMVNP, de los Gliomas de SNC, del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años y del cáncer de tiroides (Uusitalo et al. 2016). Aunque la esperanza de vida media es 15 años menor que en la población general, la mayoría de los pacientes alcanza los 70 años de vida (Evans et al. 2011).

➤ Tumor Maligno de la Vaina Nerviosa Periférica

El TMVNP también denominado neurofibrosarcoma, es un subtipo de sarcoma que deriva de la célula de Schwann. Supone entre el 3-10% de todos los sarcomas y en la amplia mayoría de los casos está relacionado con la NF1. En la NF1 el riesgo acumulado de desarrollar un TMVNP a lo largo de la vida es del 8-13% (Anghileri et al. 2006). Afectan a menos del 5% de los pacientes adultos (Laycock-van Spyk et al. 2011) y en torno al 2% de los niños (Boulanger & Larbrisseau 2005). Suelen desarrollarse a partir de un NFP o de un neurofibroma subcutáneo, aunque de forma infrecuente también pueden aparecer sin lesión previa o sobre neurofibromas cutáneos (Evans et al. 2002). El riesgo se incrementa en casos de delección completa del gen o si hay antecedentes de radioterapia previa (Friedrich et al. 2005). La tasa de recurrencias locales y de metástasis a distancia se aproxima al 30% de los casos. La mortalidad a 10 años asociada a la enfermedad es del 43% (Anghileri et al. 2006). Los tumores pequeños, localizados en las extremidades tiene un mejor pronóstico. Las recurrencias, los tumores de mayor tamaño o los que presentan márgenes afectados en la extirpación quirúrgica y los localizados en el tronco, cabeza y cuello tienen peor pronóstico (Anghileri et al. 2006).

Se desconocen los mecanismos moleculares que dan lugar a la transformación maligna de los neurofibromas, pero la mutación bialélica del gen NF1 en los tumores junto con otros mecanismos epigenéticos puede llevar a la mutación de otros genes importantes como son *p53* y *InK4A* (Laycock-van Spyk et al. 2011).

Los síntomas de alarma incluyen aumento brusco de tamaño, aumento de la consistencia, dolor intenso o incoercible, y sintomatología neurológica distinta de la habitual (Friedrich et al. 2005). En estos casos, se requiere evaluación radiológica, una biopsia, y, en su caso, la resección quirúrgica inmediata, ya que el retraso en el diagnóstico se correlaciona directamente con un peor pronóstico (Schaefer & Fletcher 2015; Kane et al. 2016). La RMN ofrece datos sobre la extensión y localización, pero no sobre el comportamiento biológico del tumor (Friedrich et al. 2005). La

técnica de elección es el PET con 18-fluorodesoxiglucosa, que además aportará información sobre la existencia de posibles metástasis (Khiewvan et al. 2014).

Histopatológicamente se presentan como tumores predominantemente celulares compuestos por células fusiformes pleomórficas que pueden asociar áreas de necrosis o hemorragia. El diagnóstico diferencial debe plantearse con los dermatofibrosarcomas y en casos de marcado pleomorfismo con el sarcoma pleomórfico. Inmunohistoquímicamente se caracteriza, porque, a diferencia de los neurofibromas, la mayoría de las células son negativas para S100, p53 positivas y p16 negativas (Schaefer & Fletcher 2015).

El diagnóstico precoz y la cirugía radical es la única alternativa terapéutica curativa (Kane et al. 2016). La radioterapia adyuvante del lecho quirúrgico parece reducir la tasa de recurrencias locales y mejorar la supervivencia global (Anghileri et al. 2006). La rentabilidad del tratamiento quimioterápico adyuvante es controvertido y no está estandarizado (Kane et al. 2016).

➤ Melanoma

La relación entre NF1 y melanoma es controvertida. Algunos autores afirman que el número de pacientes con ambas enfermedades es comparable al de la población sin NF1 (Zöller et al. 1997), mientras que otros sugieren una posible asociación clínicopatológica entre ambas entidades (Gallino et al. 2000) o al menos un incremento de la incidencia relativa (Brasfield & Das Gupta 1972). En un estudio prospectivo reciente solamente se registraron 3 casos de melanoma en 1404 casos de NF1. La diferencia respecto a la tasa de casos esperados para esta población concreta (nórdica), no fue estadísticamente significativa (p 0.67).

En la literatura se han publicado más de 40 casos de melanoma cutáneo en pacientes con NF1, casi siempre como casos aislados o series cortas e incluyendo formas mosaico de la enfermedad (Salvi et al. 2004; Barringer et al. 2006; Gallino et al. 2000; Bin Amer & Al-khenaizan 2007; Doherty et al. 2006). Entre los casos comunicados se describen numerosos melanomas en localizaciones atípicas, como leptomeníngeos, uveales y en mucosas (Guillot et al.

2001). En una serie de 11 pacientes con NF1 y melanomas cutáneos, se observó que eran más frecuente en mujeres (en proporción 1:10), fundamentalmente jóvenes (edad mediana de 33 años) y que el Breslow medio de 3.2 mm era considerablemente mayor al registrado en otras series de pacientes con melanoma sin NF1 (Guillot et al. 2001). Los melanomas descritos asientan tanto en piel "sana" como en lesiones melanocíticas previas. Se han registrado un total de 9 casos aislados de melanomas sobre nevus melanocíticos congénitos gigantes en pacientes con NF1. En concreto, el melanoma ocular en mujeres sí parece guardar una clara asociación con la NF1, así como la rara variante histológica de melanoma desmoplásico "neurotrópico".

Desde un punto de vista molecular, la relación entre el melanoma y la vía RAS ha quedado firmemente demostrada, ya que el 50% de los melanomas exhiben mutaciones en *BRAF* (particularmente V600E) y hasta un 15-20% de los mismos tienen mutaciones en *NRAS* (sobre todo en el codón 61). Además, se han observado mutaciones en el gen de la *NF1* en las células de los melanomas y pérdida de heterocigosidad por inactivación de ambas copias del gen de la *NF1* en células de melanoma de extensión superficial en pacientes NF1, lo cual sugiere una base genética de la melanomagénesis (Rübber et al. 2006).

Otros estudios dirigidos al estudio de mutaciones del gen *NF1* en células de melanoma demuestran que la pérdida de este gen es frecuente en el melanoma cutáneo y que está relacionada con la activación de RAS, y resistencia a BRAF, especialmente en células con pérdida completa de la expresión de neurofibromina (NF-1 nula) (Nissan et al. 2014; Maertens et al. 2013).

En conclusión, se considera lógica la coexistencia de ambas enfermedades, aunque la asociación entre la NF1 y el melanoma no haya sido refrendada por los estudios epidemiológicos prospectivos. Por otro lado, la hiperpigmentación de base y la reducida exposición solar debida al retraimiento y la estigmatización social ocasionados por la propia enfermedad podrían actuar como factor protector para el desarrollo de estas neoplasias.

4. Tratamiento de la Neurofibromatosis tipo 1

Pese a que en la última década se han producido grandes avances en el conocimiento de las vías patogénicas de la enfermedad, el tratamiento continúa siendo la gran asignatura pendiente de la NF1.

En la edad pediátrica el tratamiento está dirigido al control de las comorbilidades asociadas a la enfermedad. Resulta fundamental actuar precozmente ante signos de trastornos del desarrollo y del aprendizaje, ya que los pacientes pueden beneficiarse de programas educativos de apoyo escolar y estímulo del aprendizaje individualizados. Los casos que asocian TDAH suelen responder a metilfenidato. (Lidzba et al. 2014). Los resultados preliminares de los estudios aleatorizados sugieren un efecto beneficioso de la lovastatina en los trastornos del aprendizaje y de memorización en estos pacientes (Bearden et al. 2016).

En el caso del GVO el tratamiento suele ser conservador. La pérdida de la agudeza visual o cambios progresivos en la neuroimagen son los principales factores que implican iniciar el tratamiento. El tratamiento de primera línea del GVO es la quimioterapia con vincristina y carboplatino. La posibilidad de favorecer la aparición de nuevos gliomas de mayor agresividad descartan el empleo de la radioterapia (Listernick et al. 2007).

El tratamiento dermatológico más demandado por los pacientes adultos es la extirpación de neurofibromas cutáneos dolorosos o pruriginosos. La exéresis mediante láser de CO2 parece arrojar mejores resultados estéticos y una menor tasa de recurrencias (Méni et al. 2015).

La terapia sistémica para el tratamiento de los NFP inoperables es todavía experimental y sólo se aplica en pacientes con formas graves de la enfermedad en régimen de uso compasivo o en el contexto de ensayos clínicos. Su objetivo es suplir la pérdida de la regulación negativa que la neurofibromina ejercería sobre las vías PI3K/AKTmTOR (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin) y RAF/MEK/ERK en condiciones normales. Los resultados preliminares nos permiten ser prudentemente optimistas (Dombi et al.

2016). Existen ensayos clínicos fase I y II en curso para tratar de reducir la extensión y secuelas provocadas por los NFP de crecimiento infiltrante o invasivo, y se están desarrollando modelos animales para evaluar la eficacia de los inhibidores MEK 1/2 (Karajannis & Ferner 2015). Los principales fármacos empleados en el manejo de los NFP inoperables se resumen en la tabla II.10.

Tabla II.10 Ensayos clínicos para el tratamiento de los neurofibromas plexiformes inoperables en la población pediátrica

Fármaco	Mecanismo de acción	Diseño	Edad	Muestra	Resultados
Selumetinib (AZD6244) (Dombi et al. 2016)	Inhibidor MEK1/2	Fase II Fase I	3-18	Reclutamiento activo	Resultados preliminares demuestran disminución del tamaño de NFP en todos los casos en un 24% de media
Imatinib mesilato (ClinicalTrials.gov 2017)	Inhibidor de c-Kit. Inhibe el crecimiento de los mastocitos	Fase II	2-21	Reclutamiento activo	Disminución de al menos el 20% de tamaño de la lesión en 6/36 pacientes
Nilotinib (Wei et al. 2014)	Inhibidor de c-Kit.	Fase I	-	No activo	Mayor eficacia que imatinib en ensayos en ratón e in vitro con menos efectos secundarios
Sunitinib (Ferguson et al. 2016)	Inhibidor de c-Kit.	Preclínico	-	-	Reducción de tamaño y numero de NFP en ratón
Tipifarnib	Inhibidor de farnesiltransferasa	Fase II doble ciego controlado con placebo	3-25	62	No significativo
Pirfenidona	Antifibrosis y antiinflamatorio	Fase II	3-21	36	No significativo
Sorafenib	Inhibidor de múltiples quinasas (BRAF, VEGFR2, PDGFR, c-Kit)	Fase I	3-18	9	Mal tolerado
Sirolimus	Inhibidor mTORC1	Fase II	>3	13	Mejoría de la calidad de vida
AZD8055 (Varin et al. 2016)	Inhibidor DualmTORC1/2	Preclínico	In vitro		Superioridad frente a Sirolimus
Ketotifeno (Riccardi 2015)	Inhibidor degranulación de mastocitos	Serie de casos	30 años	1	Control de la progresión tumoral

(U.S. National Institutes of Health 2017)

Así mismo, se están probando otras alternativas como la inhibición del proto-oncogen cKit (receptor tyrosine kinase) mediante el control del microambiente celular de los neurofibromas (Ferguson et al. 2016; Wei et al. 2014).

Como comentamos anteriormente el tratamiento de elección para los TMVNP es la extirpación precoz completa. En caso de persistencia tumoral la radioterapia se ha planteado como tratamiento neoadyuvante. Aunque está contraindicada de modo general en el tratamiento del neurofibroma, puede usarse en casos de neurofibrosarcomas inoperables para reducir el tamaño tumoral. Se está ensayando también el empleo de Bortezomib, un inhibidor de mTOR (Yamashita et al. 2014).

Las guías actuales recomiendan que el manejo de los pacientes con NF1 se lleve a cabo en Unidades multidisciplinarias gestionadas por personal médico y de enfermería con formación específica en esta patología (Ferner et al. 2007). La colaboración estrecha entre los diferentes especialistas e investigadores dedicados a la NF1, facilitará el consenso en el diagnóstico y tratamiento de la NF1 y de sus complicaciones. La optimización de la evaluación clínica y radiológica será de gran utilidad para determinar la eficacia de los fármacos empleados.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

“Los criterios diagnósticos establecidos por el National Institutes of Health en 1987 tienen una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la Neurofibromatosis tipo 1 en los niños pequeños. La detección precoz de lesiones dermatológicas de elevada prevalencia en la enfermedad, no consideradas criterios diagnósticos, facilita el diagnóstico en edades tempranas de la vida”.

“La ecografía de alta frecuencia y la exploración clínica minuciosa por parte de un dermatólogo con experiencia en Neurofibromatosis tipo 1 permite diagnosticar la enfermedad de forma precisa en los primeros años de vida”.

Objetivos

Principal

Definir los patrones ecográficos de los diferentes tipos de neurofibromas cutáneos en la NF1 presentes en la población pediátrica atendida en la Unidad de NF1 del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

Secundarios

1. Establecer una clasificación clínico ecográfica de los diferentes neurofibromas cutáneos presentes en la edad pediátrica. Incluyendo las características clínicas, ecográficas e histopatológicas de los neurofibromas de menor prevalencia.
2. Conocer el índice de concordancia diagnóstica interobservador (índice Kappa) para la clasificación de los neurofibromas surgida de la definición de los patrones clínico ecográficos.
3. Definir la prevalencia y características clínicas de los NA, los XGJ, de las máculas hipopigmentadas y del resto de manifestaciones cutáneas asociadas a la enfermedad. A partir de la comparación de los resultados obtenidos con los de la población control pretendemos identificar asociaciones estadísticamente significativas con la NF1.
4. Estimar el valor predictivo positivo (VPP) de los NA y XGJ en aquellos pacientes que solamente presenten criterios cutáneos pigmentarios de la enfermedad.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño

El trabajo se diseñó como un estudio observacional descriptivo prospectivo. Los datos fueron obtenidos mediante observación y seguimiento clínico, realización de ecografía cutánea y revisión de historias clínicas de la población pediátrica que padece NF1 en seguimiento en la Unidad Multidisciplinar de Neurofibromatosis del HIUNJ de Madrid que acudieron a consulta en el periodo comprendido entre el 1 de octubre de 2014 y el 31 de diciembre de 2015.

En colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica del HIUNJ se revisaron retrospectivamente las biopsias de los neurofibromas biopsiados o extirpados a los pacientes incluidos en nuestro estudio. Así mismo, se revisó el archivo iconográfico del Servicio de Dermatología del HIUNJ con el fin de establecer la prevalencia de lesiones autorresolutivas y de aquellas no registradas en el formulario de recogida de datos.

En la fase final del trabajo y anidado en el estudio observacional se llevó a cabo un estudio de casos y controles para definir la prevalencia e interpretar las asociaciones estadísticas con la NF1 de los hallazgos dermatológicos más relevantes evidenciados en la población diana. Dado que la edad puede ser un factor de confusión para las diferentes variables consideradas, se empleó un diseño caso-control transversal pareado por edad.

Para la definición de los patrones ecográficos se diseñó un estudio de Clusters que permitiera incluir tanto datos clínicos, como ecográficos. Una muestra aleatoria de las lesiones ecografiadas fue empleada para estudiar la concordancia interobservador de los patrones clínico ecográficos surgidos del estudio de Clusters. Las imágenes ecográficas fueron valoradas por ocho observadores externos incluyendo dermatólogos, pediatras y médicos de familia sin experiencia en el estudio ecográfico de los neurofibromas. Las imágenes ecográficas de los neurofibromas fueron valoradas de forma ciega y posteriormente disponiendo de datos clínicos.

Con anterioridad al inicio de la inclusión de pacientes se solicitó la autorización del protocolo y de los consentimientos informados del estudio por parte del comité de ética (CEIC) del HIUNJ siendo aprobado por dicho comité con fecha 28/10/2014. (Anexo 1). Posteriormente se presentó al CEIC una adenda, autorizada con fecha 05/09/2016, para la ampliación del estudio y la inclusión de controles sanos en un estudio de casos y controles transversal (Anexo 2).

2. Características de la población a estudio

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de NF1 atendidos durante el periodo de estudio en la Unidad de del HIUNJ de Madrid, que cumpliesen los siguientes **criterios de inclusión:**

- Edad comprendida entre 0 y 18 años,
- Seguimiento en la unidad multidisciplinar de NF1 del HIUNJ de Madrid,
- Diagnóstico definitivo de NF1. El diagnóstico definitivo se estableció en aquellos pacientes que cumplieran 2 o más criterios del NIH de 1987. En los casos que exclusivamente presentaran “criterios pigmentarios cutáneos” se requirió la detección de mutaciones en el gen *NF1*, o el reconocimiento durante el periodo del estudio de un tercer criterio diagnóstico, considerando este último como el criterio de confirmación. En el caso de los neurofibromas, a excepción de los cutáneos, se requirió la demostración del diagnóstico con una prueba de imagen o mediante estudio histopatológico de los mismos,
- Haber obtenido el consentimiento informado (CI) por parte de padres/tutores para la participación en el estudio. CI autorizado por el Comité de Ética del HIUNJ (Anexo 3).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes sin diagnóstico definitivo de la enfermedad,
- Pacientes cuyos padres/tutores no aceptaran verbalmente o por escrito la participación en este estudio o aquellos que solicitaran la retirada del paciente del estudio.

Además, se excluyeron las formas segmentarias o mosaico de la NF1.

Para los controles sanos se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 0 y los 18 años,
- Acompañantes sanos o pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del HIUNJ o del Hospital del Sureste cuyo motivo de consulta no coincidiese con ninguna variable principal del estudio,
- Haber obtenido el CI por parte de padres/tutores para la participación en el estudio como control sano (Anexo 4).

3. Cálculo de tamaños muestrales

Basándonos en datos del Instituto Nacional de Estadística del año 2014 se estimaba que en la Comunidad Autónoma de Madrid residían 1.277.590 menores de edad. Considerando que la enfermedad afecta aproximadamente a 1 de cada 2.500 a 3.000 recién nacidos vivos en España, estimamos que el número de menores de edad afectados por NF1 residentes en la Comunidad de Madrid en el periodo del estudio se encontraba entre 425 y 511 casos.

Es un estudio descriptivo y, por lo tanto, asumiendo un nivel de confianza del 95% y una precisión en las estimaciones de ± 5 puntos porcentuales, comprendidas entre 5 y el 9%, si consideramos una estimación de cualquier tasa del 50% con el fin de maximizar el tamaño muestral, se deberían incluir en el estudio entre 103 y 224 niños afectados por la NF1, incluyendo un 10% de posibles pérdidas.

Para el estudio de Casos y Controles, se estimó el tamaño muestral partiendo de los datos de frecuencias de las variables referentes a lesiones dermatológicas. Se seleccionó la lesión a estudio de menor prevalencia, que en nuestra serie fue la mancha mongólica con una frecuencia del 6,5%, por lo que asumiendo un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%, esperando encontrar una diferencia de ± 8 puntos porcentuales con el caso de niños sanos, necesitaríamos revisar en busca de dichos rasgos dermatológicos una muestra de 137 niños, denominado Grupo control.

Determinación del índice Kappa: Para alcanzar la concordancia deseada empleando la clasificación de los neurofibromas derivada del estudio de cluster, asumiendo un índice kappa de 0,9, con una precisión de $\pm 0,1$, y teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95% para la estimación, el tamaño muestral mínimo necesario fue de 18 imágenes ecográficas. La forma de seleccionar lesiones fue aleatorio estratificado, para asegurarnos que todos los patrones quedaran representados en la muestra seleccionada. El método de aleatorización empleado se realizó con una hoja Excel, donde se simulaban distribuciones uniformes dentro del intervalo 0-1 para cada una de las lesiones de los diferentes patrones y se seleccionó el porcentaje necesario para alcanzar las 18 lesiones.

4. Definición de Variables

Para cada paciente se recogieron las siguientes variables

➤ **Variables demográficas:**

- Edad y Fecha de Nacimiento
- Sexo
- Etnia

➤ **Variables clínicas:**

▪ **Variables relacionadas con los criterios diagnósticos del NIH.**

Se recogieron los criterios diagnósticos objetivados tal y como se especifica en el documento de consenso del NIH de 1987. Además, se analizó la edad a la que se alcanzó el diagnóstico definitivo y en base a qué criterios se basaba el diagnóstico en los primeros años de vida. Se consideró el primer criterio diagnóstico reconocido en el paciente como criterio de sospecha, y el segundo criterio detectado como criterio de confirmación.

En relación a los neurofibromas se recogieron también edad de aparición, tamaño, morfología y localización entre otras características clínicas de algunos subtipos.

En el caso de los neurofibromas de aparición congénita, incluimos a todas aquellas máculas de coloración parduzca de bordes irregulares o festoneados asociasen o no hipertriosis, que fueran registradas en la historia clínica durante los primeros 6 meses de vida y que, con la evolución, técnicas de imagen, o mediante estudio histopatológico, se comprobase que en realidad correspondieran a un neurofibroma.

El diagnóstico de las MRA fue clínico y estaba basado en la observación de máculas de color azulado y tacto blando.

Los neurofibromas pseudoatróficos se definen como lesiones de aspecto atrófico del color de la piel normal, blanco a azulado.

- **Variables relacionadas con estigmas cutáneos de elevada prevalencia en la NF1, no considerados criterios diagnósticos del NIH.**

Se incluyeron la frecuencia, localización, y edad de aparición de los NA, XGJ, máculas hipopigmentadas y los tumores glómicos. En los casos en los que la lesión no hubiese sido reflejada previamente en la historia clínica o hubiese pasado desapercibida por los padres de los pacientes, se consideró como edad de aparición la edad de la detección en consulta.

En el caso de los NA el diagnóstico fue clínico. Como requisito indispensable tenían que realizarse al ser friccionadas por parte de un facultativo experimentado en su detección, adquiriendo estas una tonalidad blanca central y eritematosa exclusivamente periférica. En los XGJ el diagnóstico también fue clínico (Figura IV.1).



Figura IV.1. En la primera imagen se aprecian 2XGJ en la región facial de una niña de 2 años de edad que solamente presentaba MCCL y efélides. El diagnóstico de NF1 se confirmó genéticamente. En la imagen de la derecha NA de aspecto moteado mayor a 10 cm en la cara interna del muslo de un varón de 14 años.

Se denominaron máculas hipopigmentadas a todas las hipomelanosis congénitas localizadas que cumplieran los criterios clínicos de Coupe de. 1967, al no disponer de microscopia electrónica. Se consideró este diagnóstico una vez hubiesen sido descartadas otras causas de hipomelanosis. Aquellos pacientes que con anterioridad presentaran cualquier episodio inflamatorio en esa localización fueron descartados.

▪ **Variables referentes a otras manifestaciones cutáneas no relacionadas con la NF1.**

En este apartado se registró la presencia de la mancha mongólica, la dermatitis atópica (DA), el prurito, las anomalías vasculares (malformaciones vasculares y hemangiomas), nevus melanocíticos atípicos y el fototipo cutáneo.

La distribución por fototipos se estableció siguiendo la clasificación en 6 niveles de Fitzpatrick basada en datos de tonalidad cutánea, color del iris y del pelo. Se valoró también el patrón de respuesta frente a la exploración solar salvo en los niños menores a 2 años donde la exposición solar es muy limitada (Tabla IV.1).

Tabla IV.1 Características de los diferentes fototipos según la clasificación de Fitzpatrick (Fitzpatrick 1988)

Fototipos	I	II	III	IV	V	VI
Piel	Muy clara	Clara	Clara tirando a morena	Morena	Oscura	Negra
Pelo	Pelirrojos-rubios	Rubio-castaño	Castaño	Marrón	Marrón oscuro o negro	Negro
Ojos	Ojos claros	Azules, verdes o marrones claros	Verdes o marrones	Marrones	Marrón oscuro o negro	Negro
Respuesta a la exposición solar	Siempre se quema. No se broncea	Siempre se quema. Ligero bronceado	A veces se quema. Bronceado medio	No se quema. Bronceado intenso	No se quema. Bronceado muy intenso	No se quema

En relación al prurito, en los niños mayores de 4 años se consideró un síntoma por lo que se preguntó a los padres y pacientes por la existencia o no de este síntoma. En niños menores nos basamos en signos como escoriaciones lineales generalizadas o rascado activo durante la exploración.

Consideramos a los nevus melanocíticos como nevus atípicos, displásicos o de Clark, cuando presentaran al menos 2 criterios del ABCD de atipia clínica de las lesiones pigmentarias.










➤ **Variables ecográficas.**

Las características ecográficas se definieron tras la revisión de las imágenes tomadas de cortes longitudinales y transversales de las lesiones en modo B y en Power Doppler tratando de incluir los mismos términos empleados previamente en la literatura para definir ecográficamente a los neurofibromas. En casos seleccionados se realizó una valoración ecográfica evolutiva, disponible exclusivamente en pacientes atendidos en al menos 2 ocasiones durante el periodo del estudio.

Variables recogidas y valores:

1. Capa o capas cutáneas afectas por el neurofibroma clasificadas en: Subepidérmicas, dérmicas, hipodérmicas, combinaciones de las anteriores, pancutáneas y subfasciales,
2. Morfología (Tabla IV.2),

Tabla IV.2. Morfología de los neurofibromas observadas en el estudio ecográfico

Morfología	Representación esquemática
Triangular/Cónica	
Redondeada	
Ovalada	
Lineal polilobulada/Arrosariada	
Panal de abejas	
Banda	
Parcheada	
Arboriforme	
No definida	
Combinada	

3. Características de los bordes,
 1. Límites regulares o irregulares, variable dicotómica,
 2. Presencia de proyecciones o digitaciones periféricas.
4. Definición de los bordes, bien o mal definidos y formas mixtas,
5. Ecogenicidad de la lesión, hipoeoica, isoecogénica, hiperecoicas o combinaciones,
6. Ecoestructura, homogénea, heterogénea o formas mixtas,
7. Zona Grenz, definida por la existencia de una banda de dermis papilar respetada entre la epidermis y el tumor,
8. Puntos hiperecogénicos intralesionales, variable dicotómica,
9. Artefactos ecográficos: refuerzo posterior, sombra posterior y sombra lateral,
10. Troncos nerviosos, variable dicotómica,
11. Se registró también la presencia de vascularización en modo Power Doppler y la distribución de la mismo en el interior y en la periferia de las lesiones. La señal Doppler se define por el aumento de vascularización respecto a los tejidos circundantes. Para describir la disposición de los vasos sanguíneos respecto a los tumores hemos empleado una clasificación modificada de la empleada por Giovagnorio (Giovagnorio et al. 1999). La sensibilidad y resolución del equipo empleado nos ha permitido diferencia entre flujo polar, periférico, intralesional e intralesional y periférico (Figura IV.2),
12. Diagnóstico tras la valoración ecográfica.

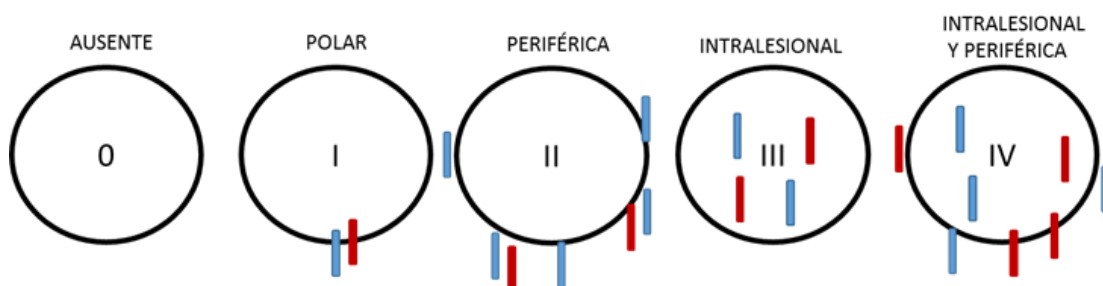


Figura IV.2. Representación esquemática de la distribución del flujo Doppler en los neurofibromas

➤ **Variables relacionadas con el estudio genético:**

Posición, tipo y mecanismo de la mutación genética en el gen de la NF1.

➤ **Variables relacionadas con la neuroimagen:**

Se valoró la presencia de hiperseñales en secuencia T2 compatibles con vacuolización mielínica y neoplasias del SNC como los GVO. Así mismo, en los casos en los que la RMN estaba disponible se valoró la detección de neurofibromas internos, espinales o viscerales.

➤ **Variables referentes al estudio histopatológico:**

- Edad del paciente en cuando se realizó la biopsia,
- Aspecto clínico en el momento de la biopsia: Clasificándolas en mácula, pápula o placa y lesión tumoral. Haciendo referencia a la presencia de hiperpigmentación e hipertriosis,
- Diagnóstico histopatológico previo y tras revisión,
- Descripción de los hallazgos histopatológicos,
 - Zona Grenz: Banda de dermis papilar libre de infiltración por células tumorales o del infiltrado entre la dermis y la lesión,
 - Neurofibroma plexiforme: grandes fascículos de células fusiformes embebidos en un estroma mixoide remedando un gran tronco nerviosos tortuoso o varios troncos nerviosos agrupados (Figura IV.3a),
 - Neurofibroma difuso: proliferación neoplásica de patrón histológico difuso, con proliferación de células fusiformes entre los haces de colágeno dérmico y el tejido adiposo (Figura IV.3b),
 - Fascículos nerviosos anómalos. Agrupación de células fusiformes de distribución lineal simulando un tronco nervioso de pequeño calibre y de características anómalas (Figura IV.3c),
 - Patrón intersticial. Presencia de numerosas células fusiformes dispersas en la dermis (Figura IV.3e),

- Infiltrado Periglandular. Aumento de celularidad predominantemente de células fusiformes en torno o acompañante a los ductos o a las glándulas apocrinas o ecrinas (Figura IV.3f),
- Infiltrado Perifolicular Aumento de celularidad predominantemente de células fusiformes en torno o acompañante a la unidad pilosebácea (Figura IV.3e),
- Infiltrado Perivascular: Aumento de celularidad predominantemente de células fusiformes en torno o acompañante a vasos de pequeño o mediano calibre. (Figura IV.3f),
- Células pigmentadas. Células fusiformes de núcleo grande ovalado que en ocasiones presentan proyecciones en forma de cola y de citoplasma variable en el que se aprecia pigmento de color marrón oscuro de aspecto granular con la H&E. Pigmento que con la tinción de Masson fontana se aprecia de color negro. (Figura IV.3d y 3g),
- Inmunohistoquímica: Para la caracterización de dicha celularidad se realizaron las tinciones de Inmunohistoquímica recogidas en la tabla IV.3.

Tabla IV.3 Anticuerpos empleados en las tinciones inmunohistoquímicas de los neurofibromas

➤ Anticuerpo	Casa Comercial	Clon	Células	Dilución	Tinción
S100	Dako	Policlona	Estirpe neural y melanocitos	Prediluido	C, N
MelanA	Dako	A103	Melanocitos	Prediluido	C
Neurofilamentos	Dako	2F11	Estirpe neural	Prediluido	C

C: Citoplasma; N: Núcleo

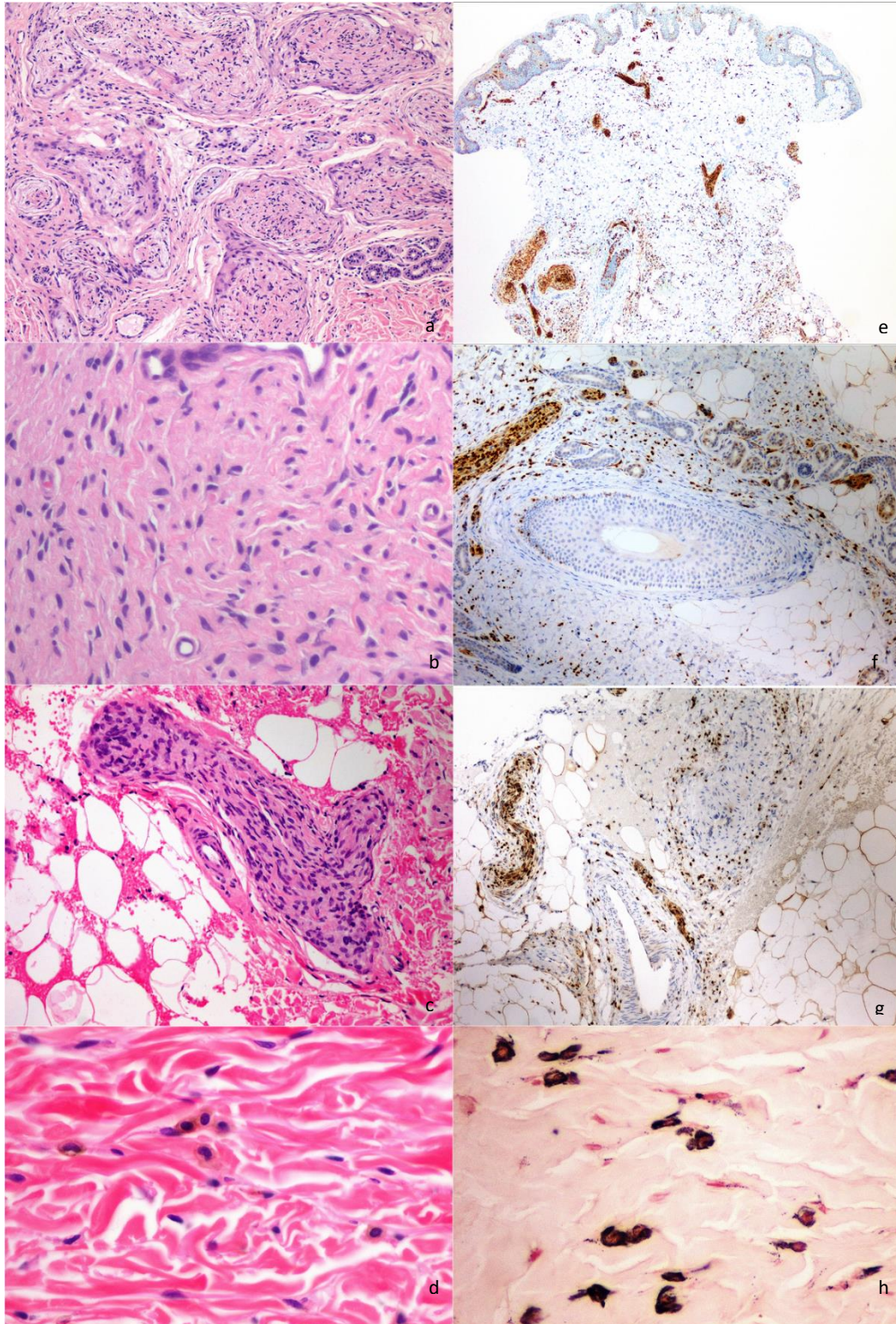


Figura IV. 3.a. Patrón plexiforme, fascículos de células fusiformes agrupados formando “plexos” H&E 4X; b. Proliferación difusa de células fusiformes entre los haces de colágeno H&E 20X; c. Fascículo nervioso de morfología y tamaño anómalos H&E 10X; d. Células pigmentadas agrupadas de morfología ovalada o fusiforme de citoplasma amplio pigmentado entre los haces de colágeno H&E 20X; e Patrón intersticial. Numerosas células S100+ dispersas por la dermis además de identificar fascículos y troncos nerviosos dérmicos superficiales y profundos anómalos. S100 4x; f. Distribución perifolicular y perianexial de células fusiformes S100+. S100 10x; g. Distribución perivascular de las células fusiformes S100+. S100 10x; h. Numerosas células pigmentadas dispersas por la dermis. Masson Fontana 40X,

Análisis Estadístico

Para la descripción de las principales variables se calculó la distribución de frecuencias para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se obtuvo media, mediana, desviación standard (DS) y moda. Gráficamente se emplearon gráficos de sectores, diagramas de barras o esquemas corporales según correspondiera.

Con el objeto de comparar los valores de las variables entre casos y controles y la asociación entre las variables, se utilizó el contraste χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher, según la aplicabilidad o no del primero.

Para identificar grupos diagnósticos ecográficos de neurofibromas y clasificarlos, se realizó un análisis multivariante, concretamente un análisis cluster (Ver apartado 6).

Tras el estudio ecográfico de los neurofibromas, para analizar las diferencias entre los diagnósticos clínicos y ecográficos se empleó un contraste de igualdad de proporciones, utilizando la distribución asintótica normal para dicho objetivo.

Todos los contrastes se realizaron a dos colas y se consideraron significativos los p-valores menores del 5%. El programa estadístico utilizado fue STATA/SE versión 10.0 y Excel.

5. Análisis Cluster

El estudio de cluster nos ha permitido llevar a cabo un análisis taxonómico de los neurofibromas, en el cual se emplea la información de una serie de variables para cada lesión y, conforme a estas variables, se mide la similitud entre ellas. Una vez medida la similitud se agrupan en patrones homogéneos internamente y diferentes entre sí.

Las variables incluidas dentro de este análisis multivariante fueron:

- **Características demográficas del paciente:**
 - Edad en el momento del estudio ecográfico
- **Características clínicas de la lesión**
 - Aspecto clínico
 - Diagnóstico clínico
- **Características ecográficas de la lesión**
 - Capa cutánea
 - Morfología
 - Límites
 - Proyecciones
 - Definición de los bordes
 - Ecogenicidad
 - Ecoestructura
 - Zona Grenz
 - Puntos hiperecogénicos
 - Artefactos
 - Troncos
 - Distribución flujo Doppler
 - Valoración de la ecografía

Se eliminaron las adenopatías del análisis clúster, así como las lesiones sin hallazgos ecográficos relevantes.

El método clúster utilizado fue el k-means, que tiene como objetivo agrupar de forma jerárquica un conjunto de lesiones en un número determinado de grupos, de forma que, cada lesión pertenece al grupo más cercano a la media. Se consideró la distancia de Gower como medida de distancia. La selección de este procedimiento fue principalmente por las características de las variables ya que había variables numéricas y variables dicotómicas. Por consiguiente, la distancia más precisa que trabaja con ambos tipos de variables es la indicada en la metodología.

Para valorar el índice de concordancia interobservador kappa se incluyó entre los evaluadores externos a dermatólogos, pediatras y médicos de familia. Cuatro evaluadores tenían formación en ecografía y cuatro conocimientos básicos. Se tuvo en consideración que ninguno de ellos fuera experto en el diagnóstico ecográfico de los neurofibromas. De esta manera se

enfrentaron al diagnóstico tanto de imágenes ecográficas sin información clínica, como a imágenes ecográficas acompañadas de descripciones clínicas, permitiéndoles la posibilidad de revisar las 9 representaciones esquemáticas de la clasificación de los neurofibromas surgida del estudio de Clusters.

6. Procedimiento del trabajo de campo

1. Valoración clínica simultánea en la misma jornada por los Servicios de Neurología y Dermatología como se viene realizando desde 2012 de todos los niños con MCCL múltiples y/o efélides axilares sugestivas de NF1 y de todos aquellos que presenten ya el diagnóstico de NF1 en seguimiento en la Unidad Multidisciplinar de Neurofibromatosis del HIUNJ.
2. Solicitud para la participación en el estudio a los progenitores/tutores del paciente mediante el consentimiento informado.
3. Iconografía de todas las lesiones representativas o significativas.
4. Estudio ecográfico de las lesiones sugestivas de neurofibroma por parte del Doctorando.

Para llevarlo a cabo se empleó un ecógrafo portátil General Electric LOGIQ™ e, equipado con 2 sondas lineales multifrecuencia de 4-12 MHz (L4-12t-RS) y de 20-22 MHz (L10-22-RS) respectivamente.

Se realizaron cortes longitudinales y transversales en modo B y en Power Doppler (modo PDI) de cada lesión. Se empleó una cama de gel de al menos 5 mm para valorar adecuadamente la epidermis y para evitar comprimir los vasos superficiales.

En la piel predominan los flujos lentos, motivo por el cual se eligió el modo Power Doppler, dada la mayor sensibilidad del mismo para la detección de este tipo de vascularización. Se emplearon los parámetros habituales en el estudio de la piel. La ganancia de Doppler se fijó

en la inmediatamente inferior a la aparición del artefacto en llamarada y el Pulse Repetition Frequency (PRF) en 0,7 MHz.

5. Almacenamiento y codificación de las imágenes ecográficas obtenidas de cada estudio ecográfico de cada una de las lesiones, para la posterior valoración de las imágenes por parte del doctorando y por los "observadores ciegos", valorándose el grado de concordancia (kappa) entre observadores.

6. En caso de sospecha de neurofibroma plexiforme superficial tras la ecografía se solicitó autorización y firma del CI para la toma de biopsia de la lesión para confirmación diagnóstica mediante estudio histopatológico. Se realizaron tinciones de H&E, Masson-Fontana e inmunohistoquímicas incluyendo S100, MELAN A y Neurofilamentos. Se revisaron cada una de las muestras anatomopatológicas en colaboración con el Dr. Daniel Azorín del Servicio de Anatomía Patológica del HIUNJ.

7. En las lesiones dudosas o con componente profundo afectando tejidos blandos o al sistema musculoesquelético se solicitó la prueba de imagen indicada siguiendo la práctica clínica habitual.

8. En los casos sin diagnóstico definitivo de NF1, pero con criterios pigmentarios cutáneos sugestivos (MCCL y/o efélides axilares) que adicionalmente presentaran NA o XGJ, se les solicitó estudio genético tratando de determinar el valor predictivo de estas lesiones hasta la fecha consideradas no diagnósticas.

Pese a ello, solamente se incluyeron aquellos pacientes que en el momento de la finalización del estudio se hubiese obtenido la confirmación de la mutación del gen NF1 en el estudio genético, o aquellos que desarrollaron criterios diagnósticos de confirmación de la enfermedad en el transcurso del seguimiento.

Debemos remarcar que desde el año 2012 se vienen recogiendo prospectivamente la presencia de NA o XGJ en los pacientes con MCCL y/o efélides.

9. El estudio genético en la mayoría de los casos se realizó por métodos directos. Aunque también se emplearon métodos indirectos en algunas familias.

Diagnóstico indirecto: son estudios de ligamiento genético que emplean marcadores polimórficos para determinar el haplotipo de la región cromosómica portadora de la mutación causante de la enfermedad en una familia. Sólo se puede emplear en casos familiares.

Diagnóstico directo: es un análisis mutacional, en el que se estudia el gen responsable de la enfermedad con el objeto de detectar la mutación responsable de la enfermedad en un individuo particular. Este tipo de estudio se puede aplicar tanto a los casos familiares como esporádicos. Para el cribado mutacional del ADNc NF1 se suelen emplear técnicas de ARN (cDNA-DHPLC) combinadas con técnicas basadas en MLPA, lográndose una sensibilidad del 95% (Valero et al. 2011).

Las mutaciones encontradas fueron nombradas de acuerdo a las guías de la Human Variation Society (Dunnen 2016).

V. RESULTADOS

1. Estudio Descriptivo

i. Descripción de la muestra

Se evaluaron un total de 135 pacientes con sospecha diagnóstica o diagnóstico definitivo de NF1, atendidos en la consulta multidisciplinar de NF1 del HIUNJ.

De los 135 pacientes valorados en el periodo del estudio, 24 fueron excluidos por ser formas segmentarias o mosaico de la enfermedad. Tres pacientes fueron excluidos por presentar exclusivamente MCCL y efélides axilares o inguinales sin haberse demostrado mutación en el estudio molecular a la fecha de finalización del estudio. Por lo tanto, la muestra final alcanzada fue de 108 pacientes.

La media de edad en la última visita fue de 9,5 años, con una DS de $\pm 4,99$ y la mediana de 9,49 años, [rango 3-19]. El percentil 25 correspondió a una edad de 6 años y el percentil 75 a los 13 años. La edad media del diagnóstico definitivo fue de 3,94 años (DS $\pm 3,8$ años) y la mediana fue de 3 años.

La distribución por sexos fue paritaria, incluyendo un 53,7% (58) de varones y un 46,30% (50) de mujeres. La proporción hombre/mujer fue, por tanto, de 1,16 a 1.

La raza caucásica-mediterránea fue la predominante entre los pacientes del estudio con un 83,33% (90), seguida de la sudamericana con un 10,23% (11), de la caucásica de Europa del este con el 3,72% (4), y con el 1,86% los pacientes de origen asiático (2) y magrebí (2). Los 2 pacientes de origen chino y otro paciente de origen ruso habían sido adoptados por lo que se desconocen los antecedentes familiares de los mismos.

2. Criterios Diagnósticos

i. Manchas café con leche

El criterio de MCCL se constató en el 100% de los pacientes (108). En todos los casos se observaron antes de los 2 años de edad.

ii. Efélides flexurales

Se identificaron efélides axilares o inguinales en el 87,96% (95). También se apreciaron efélides dispersas por el tronco en el 13,89% (15) y afectando otros pliegues como el cervical en el 18,52% (20). Además, en 3 pacientes de fototipo IV se evidenciaron efélides en palmas y plantas.

iii. Neurofibromas

El criterio referente a los neurofibromas se registró en el 55,56% (60) de los pacientes, en el 35,19% (38) al observar 2 o más neurofibromas cutáneos y en el 20,37% (22) al demostrar un NFP. En el 20,37% (21) de los pacientes se evidenció un neurofibroma no plexiforme aislado no considerado como criterio diagnóstico

Prestamos especial atención a las MRA y las máculas pseudoatróficas y a otros neurofibromas menos estudiados como los neurofibromas congénitos, o los internos

1. Subtipos clínicos relevantes

➤ Máculas Rojo Azuladas

En el 22,22% (24) de los pacientes observamos MRA, identificándose un total de 132 lesiones. La media fue de 5,5 ($DS \pm 6,47$) y la mediana de 3 lesiones por paciente. El rango fue de 1 a 25 lesiones y la moda fue de 2 lesiones por paciente.

La distribución por sexo fue similar en pacientes de sexo masculino (54,17%, 13) y femenino (45,83%, 11) ($p=0,266$).

Hemos considerado que la edad de diagnóstico hacía referencia a la edad en la que se identificaron las MRA por un dermatólogo con experiencia en NF1. La media de edad de diagnóstico fue de 14,08 años ($DS \pm 2,12$) y la mediana 14. Siguiendo la distribución por grupos de edad de diagnóstico, no se apreció ninguna de estas lesiones antes de los 8 años de edad. El rango fue de 9 a 18 años.

La localización más frecuente fue la torácica anterior, afecta en el 27,27% (36) de los casos, seguida de la lumbar en el 26,52% (35) y la torácica posterior en el 25% (33). El resto de localizaciones se resumen en la Figura V.1. Clasificadas por tamaño el 84,09% (111) fueron menores a 1 cm y el 15,91% (21) midieron entre 1 y 5 cm.

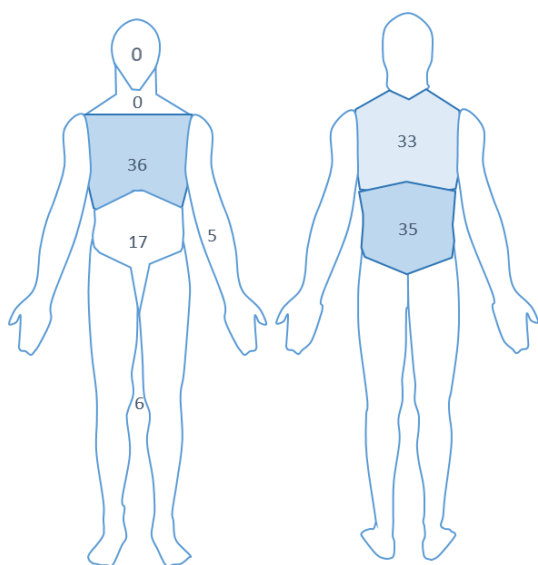


Figura V.1 Localización de las Manchas Rojo Azuladas (nº lesiones)

El estudio histopatológico de una de estas lesiones permitió observar la proliferación de tejido neurofibromatoso en torno a vénulas y arteriolas de la dermis reticular.

Realizamos ecografía al 39,39% (52) de las MRA. Las características ecográficas de estas lesiones se han descrito en la tabla V.6, patrón 2.

➤ Máculas Pseudoatróficas

Evidenciamos lesiones sugestivas de máculas pseudoatróficas en 6 de los pacientes (5,56%). Incluyendo 5 (83,34%) varones y 1 (16,66%) niña.

La media de edad de diagnóstico fue de 12 años (DS de ± 6 años) y la mediana de 13,5 años. La localización más habitual fue la región lumbar y las nalgas en 4 (66,66%) de las lesiones, uno se localizó en el hombro y otro en la región cervical. En el 33,33% (2) de los casos se habían evidenciado con anterioridad mediante RNM, NFP espinales o cervicales subyacentes a las lesiones.

Se realizó estudio histopatológico de 2 de estas lesiones observándose en ambas piezas una epidermis normal, destacando en la dermis la presencia de haces de colágeno de aspecto compacto y engrosado. En el centro de ambas piezas se observaba una estructura similar a un tronco nervioso ensanchado formado por células S100+. En el primero de ellos la dermis aparecía ligeramente adelgazada, mientras que en la segunda pieza la dermis estaba ligeramente aumentada de grosor. Los hallazgos ecográficos de estas lesiones se describen en la tabla V.6 Patrón 3.

➤ Neurofibromas congénitos

Características clínicas

En el 36,11% (39) de los pacientes se identificaron lesiones sugestivas de neurofibromas congénitos. En total se identificaron 53 lesiones. La media fue de 1,36 lesiones por paciente (DS de $\pm 0,58$) y una mediana de 1. [rango 1-3]. El 69,27% (27) fueron lesiones solitarias, aunque en el 25,64% (10) se identificaron 2 lesiones y en el 5,13% (2) 3 lesiones en el mismo paciente.

La distribución por sexos fue del 56,41% (22) en varones y el 43,59% (17) en niñas, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p 0,127$).

La localización más frecuente fue la región abdominal en el 26,42% (14), seguida de la región lumbar y los miembros superiores en el 16,98% (9). El resto de localizaciones se resumen en la Figura V.2.

Clasificados por tamaño el 18,87% (10) medía más de 20 cm, el 9,43% (5) entre 10 y 20 cm, el 15,09% (8) entre 5 y 10 cm, el 54,72% (29) medía entre 1 y 5 cm de diámetro y el 1,89% (1) menos de 1 cm.

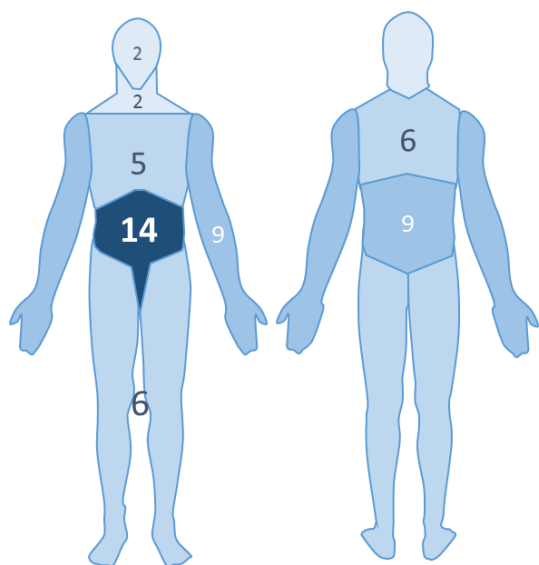


Figura V.2: Localización de los neurofibromas congénitos (nº lesiones)

La presentación clínica de estas lesiones fue muy variable dependiendo de la edad de valoración, incluyendo desde máculas parduzcas a grandes masas tumorales. La presentación más habitual fue la de MCCL de bordes festoneados (10,87%) y la de MCCL de morfología irregular o atípica asociando hipertricosis (18,87%).

El 86,79% (46) de estas lesiones fueron ecografiadas y su descripción se refleja en la tabla V.7. Patrones 5,6,7 y 8.

Características histopatológicas

Se realizaron 20 biopsias de un total de 17 lesiones de aparición congénita, cuya presentación clínica sugería el diagnóstico de neurofibroma congénito. La edad media de los niños biopsiados fue de 6,38 años ($DS \pm 5,84$) y la mediana de 4 años.

Quince (75%) se biopsiaron en fase de mácula, de las cuales 6 asociaban hipertrichosis, 3 presentaban bordes irregulares y 11 tenían bordes festoneados (Figura V.3). Una lesión correspondía a un mechón de pelo (5%), otra a una placa hiperpigmentada de tacto blando y 3 (15%) correspondían a lesiones tumorales hiperpigmentadas que también asociaban hipertrichosis. Se realizó toma de biopsia de 3 MCCL gigantes, no hallándose indicios de neurofibroma en ninguna de ellas.

Los diagnósticos histopatológicos emitidos para estas lesiones variaban desde efélide (5%, 1), MCCL (5%, 1), hiperpigmentación de la capa basal (15%, 3), hiperpigmentación de la basal asociada a neurofibroma difuso, neurofibroma (5%,1), neurofibroma cutáneo (5%, 1), neurofibroma difuso (30%, 6), neurofibroma difuso asociado a neurofibroma plexiforme (5%, 1), neurofibroma infiltrante asociado a neurofibroma subcutáneo proliferativo (5%, 1), neurofibroma plexiforme



Figura V.3. MCCL gigante congénita de bordes festoneados. Sin hallazgos histológicos sugestivos de neurofibroma plexiforme

(10%, 2) y neurofibroma plexiforme superficial (10%, 2).

Valoradas con H&E en el 40% (8) apreciamos zona Grenz, en el 10% (2) se apreció afectación de la dermis papilar por la lesión y en el 50% (10) ésta no fue valorable al no apreciarse una lesión tumoral claramente definida en la muestra.

El 20% (4) de las lesiones presentaban un claro patrón plexiforme. Sin embargo, el 45% (9) presentaban un claro patrón difuso. El 10% (2) de las lesiones presentaron características de ambos patrones. En el 60% (12) de las lesiones apreciamos fascículos. En el 80% (16) observamos un aumento de la celularidad dérmica de distribución intersticial. En el 80 % (16) este aumento de celularidad dérmico y en tejido celular subcutáneo era más evidente a nivel periglandular, distribuyéndose en torno a las glándulas y ductos ecrinos, apocrinos y sebáceos. En una de ellas se apreció exclusivamente en torno a las glándulas sebáceas. En el 55% (11) también se apreció rodeando a los folículos pilosos y en torno a estructuras vasculares respectivamente (Tabla V.1).

De forma significativa apreciamos un aumento de células pigmentadas dispersas por dermis reticular y profunda en el 45% (9) de las piezas con H&E. La tinción de Masson-Fontana estuvo disponible en 14 muestras y apreciamos dichas células pigmentadas en el 50% (7) de ellas. Estas células se encontraban dispersas por la dermis reticular y profunda o conformando pequeños grupos de 3 a 4 células, con un núcleo amplio ovalado y un citoplasma de aspecto granular pigmentado y con una morfología dendrítica o alargada. En algunas de ellas podíamos apreciar la presencia de una pequeña prolongación simulando una cola.

En 3 lesiones se realizaron biopsias en diferentes momentos evolutivos, con una diferencia temporal de entre 3 y 7 años (lesiones 7, 9 y 15). Destacaríamos el cambio evolutivo evidente experimentado en 2 de ellas en el que observamos la transformación de lesiones exclusivamente difusas a presentar un claro patrón plexiforme. La celularidad de la tercera lesión incrementó significativamente, pero sin cambiar el patrón difuso, aunque se apreciaron fascículos no observados en la primera biopsia.

Las técnicas de Inmunohistoquímica resultaron de utilidad para caracterizar las poblaciones celulares participantes y su distribución. Con la tinción S100 apreciamos que en el 65% (13) la distribución de las células S100+ fue tanto intersticial como en fascículos y que en el 35% restante existía un aumento evidente de celularidad dérmica intersticial S100+ dispersa o en pequeñas agrupaciones de 2-3 células.

Las células pigmentadas mostraron positividad con MELAN A en el 70% (14) de los casos. La tinción para Neurofilamentos fue positiva exclusivamente en fascículos en el 12 % e intersticial en un caso (5%).

Tabla V.1 Caracterización anatomopatológicas de los neurofibromas congénitos

Estudio Histopatológico											
Caso	Edad Biopsia	NFP	Nf Difuso	Infiltrado					Células Pigmentadas		
				Fascículos	Intersticial	Perigland.	Perifolic.	Perivas	H&E	Masson	S100
1	3	-	+	+	+	+	+	+	-	-	<i>Ambos</i>
2	3	+	-	+	+	+	+	+	+	+	<i>Ambos</i>
3	4	-	-	-	-	+	-	+	+	+	<i>Ambos</i>
4	14	-	+	-	+	-	-	-	-	-	<i>Intersticial</i>
5*	0,5	-	-	-	-	-	-	-	+	+	<i>Intersticial</i>
6	1	-	-	+	-	+	+	-	+	+	<i>Ambos</i>
7	1	-	-	+	+	+	+	+	+	+	<i>Ambos</i>
	4	+	-	+	+	+	<i>NV</i>	+	-	-	<i>Ambos</i>
8	1	-	-	-	-	+	+	<i>NV</i>	-	-	<i>Intersticial</i>
9	7	-	+	-	+	+	+	+	-	<i>NR</i>	<i>Intersticial</i>
	14	-	+	+	+	+	+	+	-	<i>NR</i>	<i>Ambos</i>
10	2	+	+	+	+	+	+	+	+	<i>NR</i>	<i>Ambos</i>
11	4	-	+	+	+	+	-	-	-	<i>NR</i>	<i>Ambos</i>
12	3	-	-	+	+	+	+	+	-	+	<i>Ambos</i>
13*	6	-	-	-	+	+	-	-	+	<i>NV</i>	<i>Intersticial</i>
14	18	-	+	-	+	-	-	-	+	-	<i>Intersticial</i>
15	12	-	+	+	+	+	+	+/	-	-	<i>Ambos</i>
	17	+	+	+	+	+	+	+	-	-	<i>Ambos</i>
16*	1	-	-	-	+	-	-	-	+	+	<i>Intersticial</i>
17	12	-	-	+	+	+	+	+	-	<i>NR</i>	<i>Ambos</i>

*MCCL gigantes atípicas. NV: No valorable, NR: No realizada. NFP: Neurofibroma plexiforme

➤ Neurofibromas internos

En 15,74% (17) de los pacientes se identificaron neurofibromas profundos, neurofibromas viscerales, o neurofibromas de las raíces nerviosas que por su tamaño, número o localización suponían un criterio de mal pronóstico o mayor gravedad. En ningún paciente se confirmó el diagnóstico de neurofibromatosis espinal. Solamente uno de los casos fue clasificado como neurofibromatosis orbitaria. Uno de los pacientes presentaba un neurofibroma voluminoso cervical que comprimía la vía aerodigestiva y la carótida derecha (Tabla V.2).

Tabla V.2 Neurofibromas profundos, internos o viscerales

Diagnóstico	N	Clínica/RNM
Múltiples neurofibromas de las raíces nerviosas (MNFRN)	8	Afectación de numerosas raíces nerviosas. Múltiples neurofibromas o dilataciones de raíces nerviosas costales y lumbares predominantemente
Neurofibroma en una raíz nerviosa	2	Déficit motor. Masa paravertebral en RNM
Neurofibroma voluminoso cervical o múltiples NFP cervicales	2	Pacientes graves por compresión de vía aerodigestiva por el neurofibroma y compromiso carótida.
Neurofibroma parotídeo	2	Hemihipertrofia mejilla
NFP Mediastínico	1	Hallazgo casual
Neurofibroma Cardíaco	1	Soplo
Neurofibroma orbitario	1	Ptois palpebral derecha. Asociado a displasia del esfenoides

2. Estudio Ecográfico

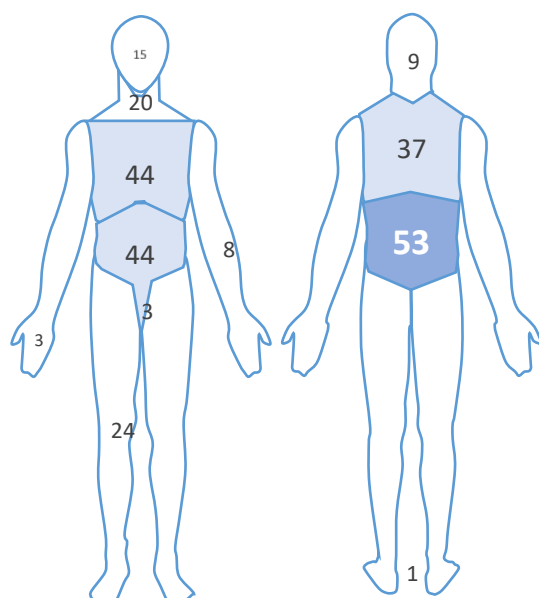
Se realizó ecografía cutánea en el 83,18% de los pacientes (89). En total se realizaron 291 exploraciones ecográficas de 265 lesiones diferentes, de las cuales el 91,32% (242) fueron diagnosticadas como neurofibromas tras la valoración clínica y ecográfica.

➤ Características clínicas de las lesiones ecografiadas

La edad media de los pacientes estudiados mediante ecografía fue de 10 años ($DS \pm 5$) y la mediana 10 años. Dos pacientes fueron ecografiados antes de los 2 años de edad y 27 antes de los 8 años. La edad media de aparición de las lesiones estudiadas mediante ecografía fue de 8,67 años ($DS \pm 5,97$) y la mediana 10 años [Rango entre 6 meses y 18 años].

La localización más frecuente de las lesiones ecografiadas fue la región lumbosacra con el 18,21% (53), seguida de la torácica anterior y la abdominal con el 15,12% (44). El 61,13% de los neurofibromas estudiados se localizó en el tronco (Figura V.4).

Las descripciones reflejadas en la historia clínica para definir el aspecto clínico de las



lesiones ecografiadas se caracterizó por una marcada variabilidad, encontrándose 26 valores distintos. Las máculas azuladas de tacto blando o vacío fueron los hallazgos más frecuentes con el 16,49% (48), seguidos de los nódulos firmes subcutáneos con el 14,43% (42) y de las pápulas de color de la piel normal con el 10,31% (30). El resto de valores no alcanzó el 10 %.

Figura V.4. Localización de las lesiones ecografiadas, n° de lesiones

➤ Descripción de los hallazgos ecográficos

Atendiendo exclusivamente a los hallazgos ecográficos la distribución por capas cutáneas se resume en la tabla V.3. Destacamos que el 33,1% (96) afectaba exclusivamente a la dermis.

Tabla V.3 Profundidad y capas afectas por las lesiones a estudio

Localización de las Lesiones por Capas	%, ()
Epidérmicas o subepidérmicas	1,03%, (3)
Dérmicas	33,1% (96)
Dérmicas con extensión a la hipodermis	18,28% (53)
Dermohipodérmicas	14,14% (41)
Hipodérmicas con extensión a la dermis	3,45% (10)
Hipodérmicas	4,14% (12)
Pancutáneas	6,9% (20)
Entre tejido celular subcutáneo y fascia	14,48% (42)
Intramusculares	1,03%, (3)
Intraparotídeas	0,69%, (2)










La morfología de las lesiones se resume en la tabla V.4. Destacaríamos que, el 31,62% (92) eran ovaladas.

En cuanto a la delimitación de las lesiones definimos 3 grupos: Redondeados o regulares en el 38,83% (113), de contornos irregulares o imprecisos en el 53,61% (156) y mixtos para aquellas lesiones con áreas redondeadas y otras irregulares representando el 2,41% (7). En un 5,15% (15) los límites fueron no valorables (NV). Atendiendo a la definición de bordes clasificamos las lesiones como bien definidos en el 58,42% (170), mal definidos en el 36,08% (105), mixtos o dependiendo del área en el 1,37% (4) y el 4,12% (12) resultaron NV.

Para referirnos a la ecogenicidad de las lesiones establecimos 9 grupos. Las lesiones ecografiadas se describieron mayoritariamente como lesiones hipoeecogénicas, en concreto como hipoecoicas en el 47,08% (137), hipoanecoicas en el 21,65% (63), e hipoecoicas con focos anecogénicos en el 2,06% (6). Las lesiones con áreas hipoecoicas e hiperecogénicas representaban el 11,34% (33). El 1,03% (3) fueron hiperecogénicas, el 3,09% (9) fueron isoecogénicas a la capa o estructura de la que procedían, el 8,25% (24) eran isoecogénicas y parcialmente hipoeecogénicas y el 0,69% (2) eran isoecogénicas y parcialmente hiperecogénicas. En 2,75% (8) no fue valorable

la ecogenicidad de la lesión y en el 2,06% (6) se apreció una franca delimitación entre cortical y medula, patrón correspondiente a las adenopatías.

Tabla V. 4 Características morfológicas de las lesiones ecografiadas

Morfología	%, (n)	Representación esquemática
Triangular/Cónica	3,44%, (10)	
Redondeada	7,9%, (23)	
Ovalada	31,62%, (92)	
Lineal polilobulada/Arrosariada	12,03%, (35)	
Panal de abejas	1,72%, (5)	
Banda de bordes irregulares	22,34%, (65)	
Parcheada	11%, (32)	
Arboriforme	2,75%, (8)	
No definida	2,06%, (6)	
Combinada	2,41%, (7)	

Combinadas: lesiones que presentaban características morfológicas no contiguas de dos lesiones diferentes

Para referirnos a la ecoestructura u homogeneidad de las lesiones las agrupamos en homogéneas (39,86%, 116), heterogéneas (54,98%, 160) y como variaciones del grosor dérmico (1,37%, 4). El 3,78% (11) restante no pudo clasificarse en ninguno de estos grupos.

En referencia a los artefactos generados por las lesiones, apreciamos que el 40,55% (118) no generaban artefactos, el 46,74% (136) originaban refuerzo posterior, el 1,37% (4) sombra

posterior, el 1,72% (5) refuerzo y sombra lateral y en el 9,62% (28) restante no se pudieron valorar los artefactos por el plano o profundidad en la que se encontraba la lesión.

Se observaron proyecciones en el 25,95% (75) y una imagen similar a la zona Grenz histopatológica en el 45,02% (131). En el 50,52% se apreciaron puntos hiperecogénicos en el interior de las lesiones (147). Además, en el 49,14% (142) apreciamos estructuras que recordaban a troncos nerviosos.

El estudio del flujo vascular de las lesiones con Power Doppler (PDI), nos permitió comprobar que en el 60,82% (177) no se apreciaba vascularización con el Doppler (Tipo 0), que en el 8,93% (26) el flujo se apreciaba solamente en el polo inferior de la lesión (Tipo I), que en el 7,56% (22) era periférico (Tipo II), que en el 11% (32) era intralesional (Tipo III) y que en el 4,12% (12) de las lesiones el flujo era intralesional y periférico (Tipo IV). En el 0,34% (1) se apreció vascularización del hilio de una adenopatía y en otra lesión aislada (0,34%) correspondiente a un NA solamente se apreció un gran vaso ingurgitado bajo la lesión de disposición vertical. En el 6,87% (20) de las lesiones no se estudió la vascularización mediante Doppler de las lesiones.

La correlación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico tras la ecografía fue equivalente para la mayoría de las lesiones (p valor $>0,05$). Solamente en el caso de los neurofibromas cutáneos hubo diferencias estadísticamente significativas (Tabla V.5).

Tabla V.5 Diferencias entre los diagnósticos clínicos y clínico ecográficos

DIAGNÓSTICO	CLÍNICO		ECOGRÁFICO		p valor
	n	%	n	%	
	Neurofibromas				
<i>Nf Cutáneo</i>	43	16,23	62	23,40	0.038
NF Cutáneo Incipiente	25	9,43	20	7,55	0.437
MRA	48	27,55	48	27,55	1.000
Mácula Pseudoatrófica	5	1,89	5	1,89	1.000
NF Nodular Subcutáneo	40	15,09	38	14,34	0.807
NF Difuso Subcutáneo	20	7,55	17	6,42	0.609
NF Profundo	6	2,26	7	2,64	0.777
NF Plexiforme Superficial	50	18,87	44	16,60	0.494
Nf Combinado	0	0	1	0,38	0.751
<i>NF Sin Definir</i>	4	1,51	0	0	0.527
	241	90,94	242	91,32	0.877
<i>MCCL</i>	5	1,89	5	1,89	1.000
Mancha Neurovascular	0	0	1	0,38	0.751
NA	4	1,51	4	1,51	1.000
XGJ	1	0,38	1	0,38	1.000
<i>Lipoma</i>	2	0,75	1	0,38	0.827
<i>Anomalías Vasculares</i>	2	0,75	1	0,38	0.827
<i>Adenopatías</i>	5	1,89	6	2,26	0.765
Otros No Neurofibromas	5	1,89	4	1,51	0.735
	24	9,06	23	8,68	0.877

La edad resultó ser una de las variables de mayor potencia estadística para caracterizar los diferentes tipos de neurofibromas en la edad pediátrica. El carácter evolutivo de los neurofibromas y la importancia de la edad de aparición de las lesiones se confirmó tras analizar estadísticamente los valores de todas las variables, clasificándolas en 3 grupos etarios (0- 2), [2- 8] y [8-18], encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos con una p valor < 0,05 en todas las variables a excepción de las proyecciones.

➤ Análisis Cluster

Con respecto a los resultados obtenidos, se identificaron 9 patrones claramente definidos. Se utilizó el contraste F de Snedecor para valorar si la agrupación era estadísticamente significativa, obteniendo un p -valor < 0,001, por lo que se confirman los 9 grupos identificados. Las características de cada uno de los clústeres se describen en las tablas V.6 y V.7 y en la Figura V.5.

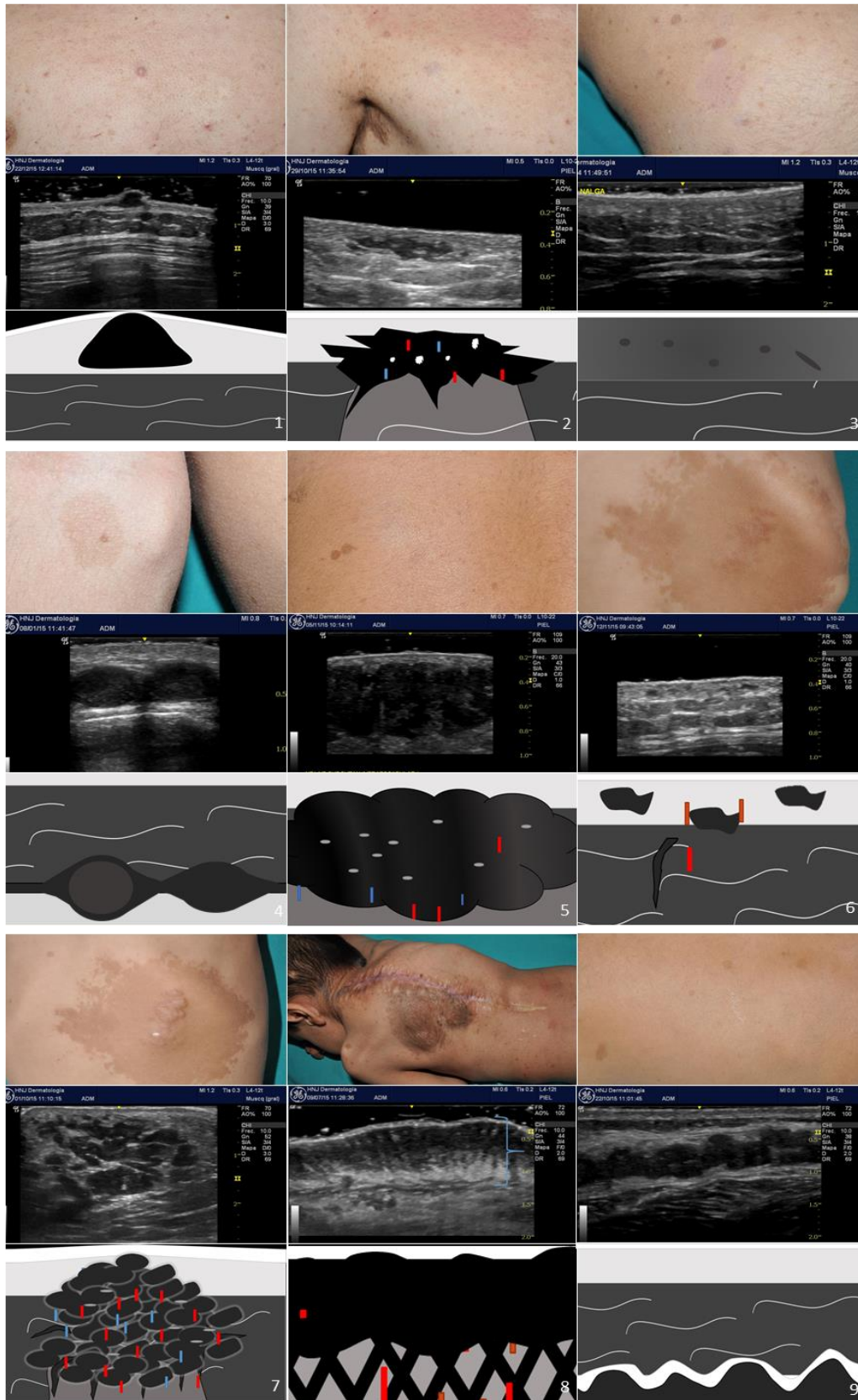
Tabla V.6 Descripción de los patrones 1 al 4

Patrones (%)	1 (9%)	2 (15%)	3 (7%)	4 (8%)
Edad estudio	Mayores de 6 años	Mayores de 12 años	De 2 a 10 años	De 4 a 6 años
Clínica	Pápulas solitarias, parduzcas, de color de piel normal o nódulo sésil	Mácula azulada tacto blando	Placa pseudoatrófica	Nódulo firme subcutáneo o nódulo elástico subcutáneo
Diagnóstico Clínico	Neurofibroma cutáneo	Mancha Rojo Azulado	Mancha pseudoatrófica u otros	Neurofibroma nodular subcutáneo o NFP nodular subcutáneo
Capa	Dérmicos	Dérmicos o Predominio Dermis con repercusión del Tejido Celular Subcutáneo (TCS)	Dérmicos o Dermis con repercusión de TCS	TCS o Subcutáneo -Fascia
Morfología	No definido o Triangular	Ovalado	Salpicado/parcheado	Arrosariado/lineal polilobulado u ovalado
Limites:	Regulares	Irregulares	Irregulares o mixtos	Regulares
Proyecciones	No	Si	No	No
Bordes:	Bien definidos	Bien definidos	Mal definidos	Bien definidos
Ecogenicidad	Hipoecoico, hipoanecoico o Hipoecoico anecoico focal, hiperecogénico Hipo-isoecoico	Hipoecoico, hipoanecoico o Hipoecoico anecoico focal	Hipo-Isoecogénico	Iso-hiperecogénico
Ecoestructura	Homogéneo	Heterogéneo	Cambio grosor dérmico	Homogéneo
Zona Grenz:	No	Si	No	NV
Puntos Hiperecoicos	No	Si	No	No
Artefactos	No o refuerzo posterior	Refuerzo Posterior	Sombra posterior	Refuerzo posterior y Sombra lateral
Troncos	No	No	Si	No
Doppler	0	I, III y IV	0	II
Diagnóstico Ecográfico	Neurofibroma cutáneo clásico	Neurofibroma Rojo Azulado	Neurofibroma Pseudoatrófico	Neurofibroma nodular subcutáneo
Representación esquemática	Figura V.5.1	Figura V.5.2	Figura V.5.3	Figura V.5.4

Tabla V.7 Descripción de los patrones 5 al 9

	5 (19%)	6 (3%)	7 (18%)	8 (12%)	9 (10%)
Edad estudio	10 a 18 años	De 2 a 6 años	De 0 a 2 años	De 0 a 18 años	De 0 a 18 años
Clínica	Masa, placa o tumoración blanda subcutáneo con o sin hipertricosis con o sin hiperpigmentación	MCCL de bordes festoneados o irregulares +/- Hipertricosis, +/- tacto blando, Hipertricosis focal, placa parduzca	Tumor firme o tumor firme subcutáneo o tumoración blanda o flácida	Placa parduzca e hipertricosis, masa blanda flácida +/- HT, +/- pigmentada	Tumor firme subcutáneo.
Diagnóstico Clínico	Neurofibroma difuso subcutáneo o neurofibroma cutáneo	Neurofibroma plexiforme variante superficial	NF plexiforme variante superficial	Neurofibroma plexiforme variante superficial, Neurofibroma no definido	Neurofibroma plexiforme profundo
Capa	Predominio de TCS con repercusión Dermis	Dermis y TCS	Pancutáneo	Pancutáneo	Subcutáneo-Fascia
Morfología	Ovalado o Banda irregular	Parcheado, panal de abejas o combinado	Panal de abejas	Banda irregular, combinado	Arrosariado / polilobulado
Limites	Irregulares	Irregulares y Mixtos	Irregulares	Mixto	Regulares
Proyecciones	Si	Si	Si/no	Si	No
Bordes	Bien definidos. o dependiendo de zona	Mal definidos	Mal Definidos	Mal definidos	Mal Definidos
Ecogenicidad	Hipoecoico, hipoanecoico o Hipoecoico anecoico focal	Áreas hipoecoicas y otras hiperecogénicas	Hipo e hiperecogénico	Áreas hipo y otras hiperecoicas	Hipoecoico, hipoanecoico o Hipoecoico anecoico focal o iso-hiperecogénico
Ecoestructura	Heterogéneo	Heterogéneo	Heterogéneo	Heterogéneo	Homogéneo
Zona Grenz	Si	Si	No	No	NV
Puntos Hiperecoicos	Si	Si	Si	Si	No
Artefactos	Refuerzo o Sombra posterior	No	Refuerzo posterior o NV	Refuerzo posterior	No o Refuerzo posterior
Troncos	Si	Si	Si	Si	Si
Doppler	I-II-III	III-IV	II-III-IV	IV	II
Diagnóstico Ecográfico	Neurofibroma subcutáneo difuso	Neurofibroma Congénito Superficial	Neurofibroma Congénito Plexiforme nodular	Neurofibroma Congénito Plexiforme y Difuso	Neurofibroma profundo
Representación esquemática	Figura V.5.5	Figura V.5.6	Figura V.5.7	Figura V.5.8	Figura V.5.9

Figura V.5 Representación Clínica ecográfica y esquemática de los 9 patrones observados



➤ Índice de Correlación interobservador

Una muestra aleatoria de 18 de las 242 lesiones ecografiadas catalogadas como neurofibromas fue empleada para estudiar la concordancia interobservador de los 9 patrones surgidos del estudio de Clusters. Se evaluaron 2 lesiones para cada uno de los patrones identificados. El índice de correlación fue del 0,82, que corresponde a un índice de correlación muy alto. Todas las observaciones fueron estadísticamente significativas (Tabla V.8). Los patrones 4 y 9 obtuvieron un índice de correlación del 100%. Inicialmente los observadores externos simple ciego valoraron exclusivamente las imágenes ecográficas de la muestra obteniéndose un índice de concordancia de 0,89. Posteriormente además de la imagen ecográfica se aportaron datos clínicos e imágenes de estas lesiones obteniéndose una correlación de 0,75 (Tabla V.9).

Tabla V.8 Resultados evaluación índice Kappa

Resultado	Kappa	pvalor
Patrón 1	0,9404	0,000
Patrón 2	0,8750	0,000
Patrón 3	0,8106	0,000
Patrón 4	1	0,000
Patrón 5	0,6471	0,000
Patrón 6	0,7574	0,000
Patrón 7	0,6544	0,000
Patrón 8	0,6544	0,000
Patrón 9	1	0,000
Combinado	0,8162	0,000

Tabla V.9 Resultados evaluación índice kappa ecográfica y clinicoecográfica

Evaluación ecográfica			Evaluación clínicoecográfica		
Patrones	Kappa	pvalor	Patrones	Kappa	pvalor
Patrón 1	1,00	0,000	Patrón 1	1,00	0,000
Patrón 2	0,75	0,000	Patrón 2	1,00	0,000
Patrón 3	0,75	0,000	Patrón 3	0,86	0,000
Patrón 4	1,00	0,000	Patrón 4	1,00	0,000
Patrón 5	0,75	0,000	Patrón 5	0,53	0,000
Patrón 6	0,75	0,000	Patrón 6	0,66	0,000
Patrón 7	1,00	0,000	Patrón 7	0,38	0,000
Patrón 8	1,00	0,000	Patrón 8	0,38	0,000
Patrón 9	1,00	0,000	Patrón 9	1,00	0,000
Combinado	0,89	0,000	Combinado	0,75	0,000

➤ Seguimiento ecográfico

El 8,93% (26) de las exploraciones fueron estudios de seguimiento ecográfico, de ellos, 17 no se modificaron con respecto al estudio previo y 8 reflejaron leves cambios morfológicos o ecoestructurales.

Solamente un neurofibroma sufrió cambios ecográficos evidentes que hicieran modificar el diagnóstico ecográfico, en concreto de neurofibroma difuso, a neurofibroma difuso y plexiforme, por la observación de estructuras que remedaban troncos nerviosos en el límite inferior de la lesión y cambios en el patrón de vascularización Doppler.

iv. Criterios Extracutáneos

La distribución y recuento de todos los criterios, tanto cutáneos como extracutáneos se resumen en el Figura V.6 y V.7.

Figura V.6. Distribución de los criterios diagnósticos cumplidos por los pacientes a la finalización del estudio

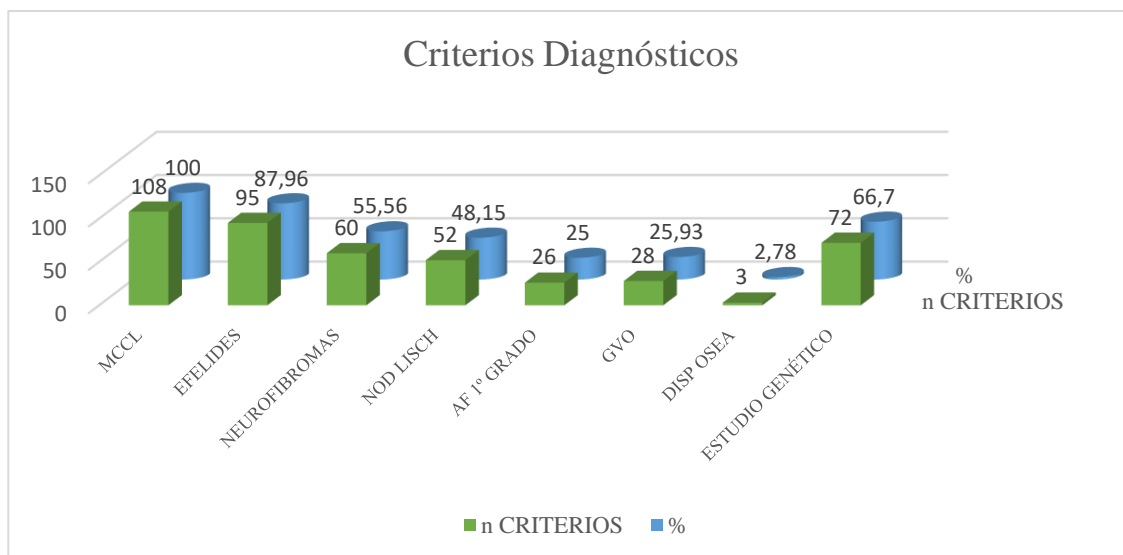
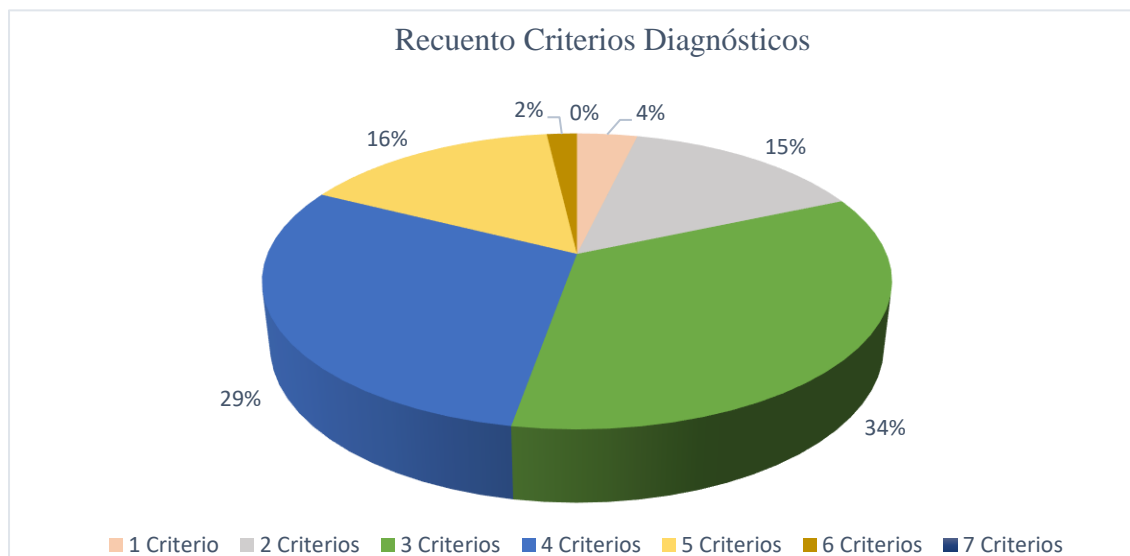


Figura V.7 Recuento de los Criterios Diagnósticos verificados en la muestra



A la finalización del estudio el 3,7% (4) de los pacientes solamente verificaban 1 criterio, requiriéndose para su inclusión la demostración de la mutación mediante estudio molecular, requisito también aplicado a aquellos que presentasen solamente MCCL y efélides.

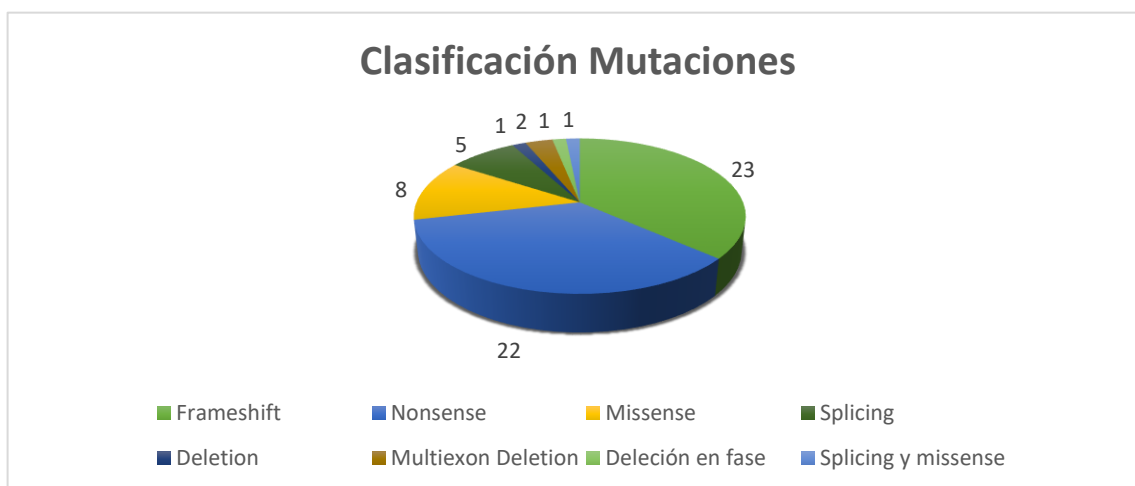
v. Estudio genético

En 74 de los 108 pacientes se había realizado estudio genético. Demostrándose la existencia de mutaciones en 72 (97,3%). Pudimos recuperar información de 69 de las mutaciones a partir de la revisión de los informes de los distintos laboratorios de genética molecular. En los dos estudios considerados negativos se empleó exclusivamente la detección de marcadores polimorfos.

El 95,52% (61) se localizaron en las regiones exónicas y el 4,48% (3) en regiones intrónicas. El 24,59% (15) correspondían a mutaciones familiares, el 72,13% (44) esporádicas y el 3,28% (2) debidas a un fenómeno de mosaicismo.

El 34,85% (23) de las mutaciones fueron de tipo frameshift, y el 33,33% (22) nonsense. Cinco mutaciones fueron deleciones del gen NF1, 2 de tipo I, 2 de tipo III y otra atípica. El resto de mutaciones se resume en el Figura V.8.

Figura V.8 Clasificación de las mutaciones identificadas



En referencia a los nucleótidos, el 51,52 % (34) sufrieron sustituciones, el 28,79% (19) deleciones. El 9,09% (6) fueron inserciones y 9,09% (6) grandes reordenamientos respectivamente. El 1,52% (1) se debió a inserción y deleción de uno o varios nucleótidos.

3. Hallazgos frecuentes no considerados criterios diagnósticos.

➤ Cutáneos

i. Nevus Anémicos

El 75,96% (82) de los pacientes presentaron NA, identificándose un total de 200 lesiones.

La media fue de 2,43 (DS $\pm 1,85$) y la mediana de 2 lesiones por paciente [rango de 1 a 12 lesiones], siendo la moda 1 lesión por paciente.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexos observándose el 54,88% (45) de los NA en varones y el 45,12% (37) en mujeres (p 0,124).

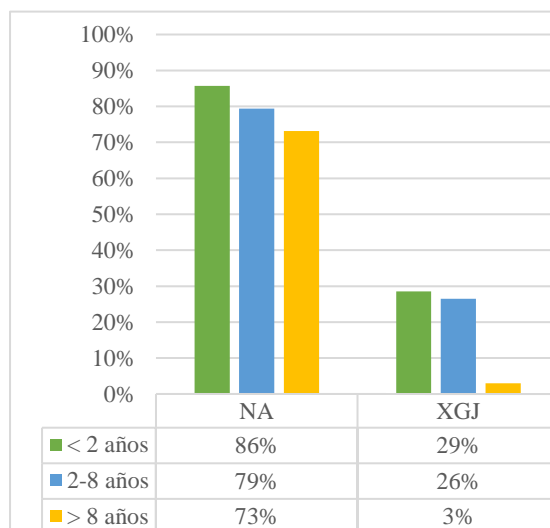


Figura V.9. Distribución de los NA y XGJ por grupos etarios

La edad de diagnóstico hace referencia a la edad en la que se identificaron los NA por un dermatólogo con experiencia en NF1. La edad media de diagnóstico fue 8,08 años (DS de $\pm 4,93$

años) y la mediana 8,5 años. La distribución por grupos etarios de los NA se resume en la figura V.9.

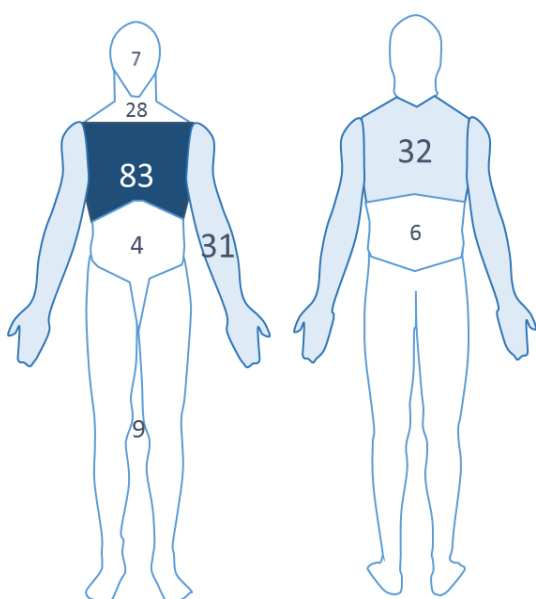


Figura V.10. Localización de los nevus anémicos

La localización más frecuente fue la región torácica anterior en el 41,5% (83) de las lesiones. El resto de localizaciones se resumen en la figura V.10.

➤ Estimación del Valor Predictivo Positivo de los Nevus Anémicos

Desde mayo 2012 se ha recogido sistemáticamente en la historia clínica dermatológica la presencia de estigmas cutáneos en la NF1, con especial hincapié en los NA y los XGJ.

Durante el periodo del estudio hemos recopilado un total de 22 pacientes en los que objetivamos la presencia de NA con anterioridad al establecimiento del diagnóstico definitivo. En el 63,64% de ellos (14), los NA se constataron antes de observar las efélides axilares o inguinales. En 15 casos se confirmó el diagnóstico mediante estudio genético antes de que se demostrara la presencia de otros criterios diagnósticos, mientras que en 7 de ellos la demostración posterior de Nódulos de Lisch (3) o de neurofibromas mediante ecografía o estudio histopatológico (4) permitió un diagnóstico de certeza.

La edad media de diagnóstico en este subgrupo fue de 5,18 años (aprox. 5 años y 2 meses). El número de FP en este grupo fue 0 y el de VP fue 22 y por lo tanto el VPP ($VPP = VP/FP+VP$) de los NA para la NF1 en pacientes con más de 6 MCCL ± efélides fue 1 (100%) (Tabla. V.10).

Tabla V.10 Estimación del VPP de los NA en la NF1 en pacientes con criterios cutáneos pigmentarios exclusivamente

		NF1	
		SI	NO
NA + Criterios Cutáneos Pigmentarios NF1	Si	22 (VP)	0 (FP)
	NO	0 (FN)	0 (VN)
totales		22	0

Si tomamos como referencia los 82 pacientes con NA (VP) en el grupo de los casos (108) frente a los controles sanos (137) donde solamente observamos 1 NA (FP), podemos estimar que los NA tienen una S del 75,93% [66,57 - 83,41%] y un VPN del 83,95% [92,54 - 99,94%] y una E del 99,27% [95,40 - 99,96%] y un VPP del 98,80% [92,54 - 99,94%] para la NF1 (Tablas V.11 y 12).

Tabla V.11 y 12. Cálculo de la S, E, VPP y VPN de los NA en el diagnóstico de la NF1

NF 1					Validez prueba diagnóstica			
					IC del 95%			
					Sensibilidad	75,93%	66,57%	83,41%
					Especificidad	99,27%	95,40%	99,96%
					Valor predictivo positivo	98,80%	92,54%	99,94%
					Valor predictivo negativo	83,95%	77,18%	89,07%
NA	SI	82 (VP)	1 (FP)	83				
	NO	26 (FN)	136 (VN)	162				
Totales		108	137					

ii. Xantogranuloma Juvenil

En el 12,04% (13) de los pacientes se observaron XGJ. Un total de 23 XGJ se recopilaron en las historias clínicas. La media fue de 1,77 (DS $\pm 1,17$) y la mediana de 1 XGJ por paciente. El rango fue de 1 a 4 lesiones, siendo la moda 1 lesión por paciente.

La distribución por sexos no fue paritaria con una proporción de 1:2,25. El 30,77% (4) de las lesiones se observaron en varones y el 69,23% (9) en mujeres. Dicha diferencia fue estadísticamente significativa (p 0,026).

La edad de diagnóstico media fue de 1,76 años (DS de $\pm 1,16$) y la mediana de 1 año. La edad de aparición comprendió desde los 3 m a los 10 años.

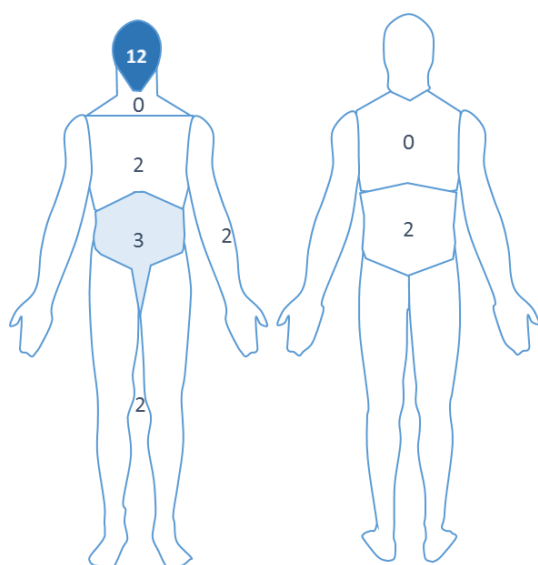


Figura V.11. Distribución corporal de los Xantogranulomas Juveniles

En el periodo establecido para el estudio prospectivo, solamente objetivamos 9 XGJ. Catorce habían regresado espontáneamente. La duración media de los XGJ fue de 1,53 años (DS $\pm 0,91$) y la mediana de 1 año. La distribución por grupos etarios se resume en la figura V.9.

El tamaño no alcanzó 1 cm en el 95,65% (22) de los casos, y solamente 1 lesión (4,35%) superó el cm de diámetro.

La localización preferente de estas lesiones fue la cara y el cuero cabelludo en el 52,17% (12) de los pacientes. En la figura V.9 se refleja la distribución por localización.

➤ Estimación del Valor Predictivo Positivo de los Xantogranulomas Juveniles.

Al igual que en el caso de los NA pudimos observar 3 pacientes con XGJ antes de que cumplieran los criterios diagnósticos de la NF1. Todos los casos fueron posteriormente confirmados mediante estudio molecular y por la aparición de nuevos criterios.

En el grupo de pacientes el número de FP es 0 y el de VP es 3 y el VPP ($VPP = 3/0+3=1$) de los XGJ para la NF1 en pacientes con más de 6 MCCL ± efélides es del 100% (Tabla V.13).

Tabla V.13 Estimación del VPP de los XGJ en la NF1 en pacientes con criterios cutáneos pigmentarios exclusivamente

		NF1	
		SI	NO
XGJ + Criterios cutáneos pigmentarios de NF1	Si	3 (VP)	0 (FP)
	NO	0 (FN)	0 (VN)
totales		3	0

Si tomamos como referencia los 13 pacientes con XGJ (VP) en el grupo de los casos (108) frente a los controles sanos (137) donde solamente observamos 1 XGJ (FP), podemos estimar que los XGJ tienen una S del 12,04% [6,82 – 20,05%] y un VPN del 58,87% [52,22 - 65,23%] y una E del 99,27% [95,40 - 99,96%] y un VPP del 92,86% [64,17- 99,63%] para la NF1. (Tablas V.14 y V.15).

Tabla V.14 y 15. Cálculo de la S, E, VPP y VPN de los XGJ en el diagnóstico de la NF1

		NF1		
		Positivo	Negativo	Total
XGJ	Positivo	13	1	14
	Negativo	95	136	231
Total		108	137	245

Validez prueba diagnóstica		IC 95 %	
Sensibilidad	12,04%	6,82%	20,05%
Especificidad	99,27%	95,40%	99,96%
Valor predictivo positivo	92,86%	64,17%	99,63%
Valor predictivo negativo	58,87%	52,22%	65,23%

iii. Máculas Hipopigmentadas

Las máculas hipopigmentadas o hipomelanosis circunscritas se observaron en un total de 15 pacientes lo que supone el 13,89% del total. La media fue de 1,2 (DS $\pm 0,41$) y la mediana de 1 lesión por paciente. El rango fue de 1 a 2 lesiones, siendo la moda 1 lesión por paciente.

El 80% (12) de los pacientes presentaban una mácula hipopigmentada y el 20% (3) presentaron 2 lesiones.

El 60%(9) de los pacientes era sexo masculino y el 40% (6) de sexo femenino. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (p 0,132).

Desconocemos la edad de aparición exacta de las lesiones en la mayoría de los pacientes, ya que este dato no estaba sistemáticamente recogido en las todas las historias clínicas ni específicamente documentado en el archivo fotográfico. En el 22,22% (4) de

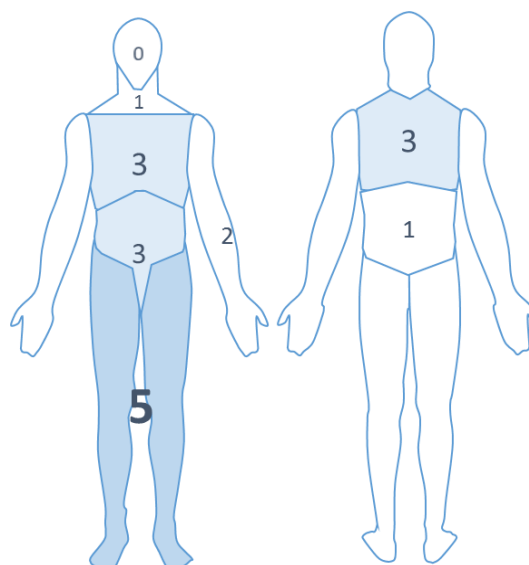


Figura V.12. Distribución corporal de las máculas hipopigmentadas

los niños los padres recordaban con total certeza la presencia de las máculas hipopigmentada desde el nacimiento. La localización más frecuente fue en los miembros inferiores con el 27,78% (5), seguida del abdomen, de la región torácica posterior y de la torácica anterior con el 16,67% (3) (Figura V.12).

El tamaño de las lesiones variaba entre los 5 mm y los 9 cm. Clasificadas según morfología, el 33,33% (6) eran lanceoladas, el 27,78% (5) redondeadas, el 27,78% (5) ovales y el 11,11% (2) poligonales. Los bordes fueron en todas las lesiones aserrados y bien definidos.

iv. Estudio de Casos y Controles de los Hallazgos Cutáneos en la NF1

Se han recogido también los datos referentes a antecedentes personales dermatológicos y a los hallazgos clínicos de la exploración relacionados o no con la NF1 que pasamos a describir en el grupo de pacientes y en el de controles. Los resultados referentes al estudio de Casos y controles se resumen en la tabla V.16.

Destacar que en el 17,52% (24) de los pacientes del grupo control se registró 1 MCCL, en el 1,46% (2) 2 MCCL y en el 0,73% (1) se observaron 3 lesiones compatibles con MCCL, pero en ninguno de ellos se identificaron 6 o más MCCL ($p < 0,001$).

Tabla V.16 Resumen resultados del estudio casos y controles. Variables clínicas cutáneas

	Casos NF1 - %, (n)	Controles Sanos- %, (n)	p
≥6 Manchas Café Con Leche	100, (108)	0	< 0,001
Eférides Axilares, Inguinales,	87,96, (95)	0	< 0,001
Neurofibromas	75,93, (82)	0	< 0,001
Nevus Anémicos	75,93, (82)	0,73, (1)	< 0,001
Xantogranulomas Juveniles	12,04, (13)	0,73, (1)	< 0,001
Máculas hipopigmentadas	13,89 (15)	4,38, (6)	0,008
Dermatitis Atópica	11,11, (12)	38,59, (53)	< 0,001
Prurito	28,7, (31)	29,93 (41)	0,835
Prurito Sin Dermatitis Atópica	18,52, (20)	3,65 (5)	< 0,001
Mancha Mongólica	9,26, (10)	10,95% (15)	0,664
Anomalías Vasculares	6,48 (7)	18,98 (26)	0,004
Nevus Atípicos	2,78 (3)	2,78 (3)	0,385

Se evidenciaron también diferencias estadísticamente significativas en la distribución por fototipos entre los casos y controles ($p 0.025$) (Figura V.13).

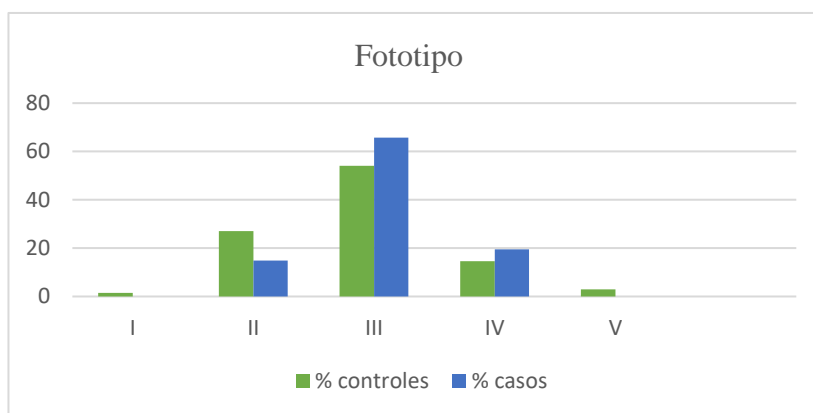


Figura V.13. Comparativa de la distribución por fototipos en el grupo de casos y en el de controles

➤ Hallazgos Extracutáneos

Entre los antecedentes personales de los pacientes incluidos en el estudio destacamos en la tabla V.17 aquellas comorbilidades, con una prevalencia mayor a la esperada en la población pediátrica no afecta por la NF1.

Tabla V.17. Otros antecedentes personales relacionados en la literatura con la NF1

Manifestaciones asociadas a la NF1		N / %
Digestivas	Enfermedad celiaca	4 / 3,7%
Cardiovasculares	HTA	6 / 5,56%
	Malformaciones Cardiacas	7 / 6,48%
Neurológicas	Neoplasias y tumores	5 / 4,63%
	Malformaciones (quistes aracnoides, Malf Chiari, etc)	13 / 12,04%
	Tumores vasculares	3 / 2,78%
	Epilepsia	11 / 10,19%
	Cefalea	11 / 10,19%
	Enfermedad de Moyamoya	1/0,93%
	Señales hiperintensas – áreas de vacuolización mielínica	92 / 91,09%
Musculoesqueléticas	Totales	36 / 33,33%
	Escoliosis	12 / 11,11%
	Pectus excavatum/carinatum	9 / 8,33%
Talla	Baja	34 / 31,48%
	Elevada	10 / 9,26%
Macrocefalia	Relativa	12 / 11,11%
	Real	30 / 27,78%
Facies	Normal	69- / 63,89%
	Noonan-like	16 / 14,81%
	NF1	9 / 8,33%
	Rasopatía	14 / 12,96%
Déficit psicomotor-aprendizaje	Totales	38 / 35,19%
	Déficit del Lenguaje	5 / 4,63%
	Déficit Aprendizaje	9 / 8,33%
	Déficit Motor - Marcha	4 / 3,7%
Neoplasias	Hematológicos	0
	Melanomas	0
	TMVNP	0

VI. DISCUSIÓN

La NF1 es uno de los trastornos neurocutáneos más frecuentes, con una incidencia estimada de 1 de cada 2500-3000 recién nacidos vivos. Se estima que en el 50% de los casos el diagnóstico de NF1 procede del dermatólogo (Cnossen et al. 1997). Pese a ello, el papel de la dermatología en la NF1, salvo excepciones, ha quedado relegada a un segundo plano dentro de los equipos multidisciplinares.

El diagnóstico de la NF1 en el adulto puede resultar sencillo desde un punto de vista clínico (Gutmann et al. 1997). Sin embargo, en niños pequeños sin antecedentes familiares, el diagnóstico de certeza suele demorarse varios años (Cnossen et al. 1997). En la actualidad existe un debate abierto entre aquellos que defienden el diagnóstico basado en 2 de los 7 criterios clínicos fijados por el NIH (Gutmann et al. 1997; Nunley et al. 2009) y los investigadores que fomentan el papel de la genómica, desplazando de forma progresiva a la clínica como herramienta diagnóstica fundamental (Burkitt Wright et al. 2013; Ferner et al. 2007; Hirbe & Gutmann 2014).

La observación de MCCL y efélides en un niño es altamente sugestiva y obliga a descartar en primer lugar la NF1, pero estos hallazgos no son patognomónicos (Nunley et al. 2009; Bernier et al. 2016; Stevens et al. 2012; Messiaen et al. 2009). La descripción de otros síndromes y entidades que también pueden manifestar ambos criterios durante los primeros años de vida, ha puesto de manifiesto que por sí solos estos criterios son insuficientes para considerar el diagnóstico de la NF1 probado (Stevenson & Viskochil 2015). Esta circunstancia nos obliga a decidir entre confirmar nuestra sospecha diagnóstica mediante el estudio genético o esperar al desarrollo de otros criterios (Bernier et al. 2016).

En este sentido, las publicaciones científicas son cada vez más estrictas con respecto al diagnóstico de la NF1 y se hace referencia a pacientes con diagnóstico definitivo o confirmado de NF1 (Marque et al. 2013; Tadini et al. 2013). Las conclusiones de estudios que aceptan el diagnóstico de la NF1 exclusivamente a partir de los criterios pigmentarios cutáneos (Nunley et

al. 2009; Huson et al. 1988), son cuestionadas o rechazadas en revisiones sistemáticas y en metanálisis (Bernier et al. 2016).

Por este motivo nos adaptamos a estos requerimientos y en nuestra muestra solamente se incluyeron a los pacientes con diagnóstico confirmado de NF1 (108) con el fin de obtener conclusiones de mayor potencia estadística. Se excluyeron a los pacientes que solamente presentaran MCCL y efélides y también a aquellos pacientes con sospecha diagnóstica de NF1 mosaico, los cuales han sido recogidos en una publicación sobre la NF segmentaria (Vazquez-Osorio et al. 2016). De esta manera el porcentaje de pacientes de nuestra serie que presentaban al menos 3 de los criterios diagnósticos superó el 81%. En el resto de pacientes que solamente verificaban un criterio y en aquellos que exclusivamente presentaran criterios diagnósticos pigmentarios se confirmó el diagnóstico mediante estudio genético, siendo por tanto muy poco probable la existencia de falsos negativos en nuestra serie.

Tras analizar las características de la muestra, consideramos que el tamaño muestral alcanzado nos permite inferir conclusiones válidas para la población diana. Si bien, es cierto que otras series pediátricas sobre la NF1 parten de estudios retrospectivos de mayor tamaño muestral que el alcanzado en este trabajo (Duat-Rodríguez et al. 2015; Boulanger & Larbrisseau 2005), la demostración de nuestras hipótesis y objetivos, requería un estudio de diseño prospectivo, aunque esto conllevara reducir el número de pacientes reclutados. El carácter cronológico de aparición de los diferentes rasgos clínicos de la enfermedad nos exigía también la inclusión de pacientes pediátricos de todos los grupos etarios, siendo de especial importancia la inclusión de menores de dos años de edad, a pesar de la baja prevalencia de pacientes de este grupo etario que cumplieran los criterios de inclusión.

Se considera que la incidencia de la NF1 no muestra diferencias por sexo o raza (Boulanger & Larbrisseau 2005), aunque se han descrito variaciones fenotípicas entre ambos sexos (Sbidian et al. 2016). En nuestra experiencia la distribución por sexos fue equivalente y la

representación de las diferentes razas afectadas refleja que la NF1 es una genodermatosis de repercusión global.

En la NF1 la mayoría de los criterios no se verifican hasta la etapa escolar (DeBella, Szudek, et al. 2000), dando lugar a que solamente entre el 20 y el 30% de los casos esporádicos sean diagnosticados antes de los 2 años de edad (Boulanger & Larbrisseau 2005; Cnossen et al. 1997). Se ha estimado que el diagnóstico puede demorarse entre 2 y 3 años desde la observación de la primeras MCCL (Korf 1992). En nuestra serie la diferencia en la edad de diagnóstico entre los pacientes con antecedentes familiares y los esporádicos fue de 3,7 años.

La edad media de diagnóstico de la NF1 en las series pediátricas de mayor tamaño muestral oscila entre los 2,65 (Duat-Rodríguez et al. 2015) y los 4,5 años (Cnossen et al. 1997; Cnossen et al. 1998). La edad media de diagnóstico en nuestra muestra ($3,94 \pm 3,8$ años) no difiere significativamente de la reflejadas en estas series, pese a requerir 3 criterios o la detección de la mutación causal para establecer el diagnóstico. Se demuestra por tanto que la exclusión de las efélides como criterio independiente de las MCCL no retrasa el diagnóstico de forma significativa. En nuestra opinión, la edad de diagnóstico en nuestra serie es más elevada al contar con menos casos familiares. Efecto contrarrestado por el empleo sistemático de la RNM cerebral desde los 2 años de edad y por la colaboración con laboratorios de genética molecular en estudios de investigación.

El criterio de mayor transcendencia en el diagnóstico de la NF1 y el principal motivo de sospecha de la enfermedad, son las MCCL. Se estima que entre el 66 y el 99% de los pacientes afectados por NF1 presentan 6 o más MCCL en el primer año de vida (Obringer et al. 1989; DeBella, Szudek, et al. 2000). En nuestra serie en todos los pacientes se observaron al menos 6 de estas manchas, incluyendo los pacientes menores de 2 años.

Las efélides también están presentes en la gran mayoría de los pacientes pediátricos en la NF1, en concreto se estima que entre el 85,3 y el 93,7% las presenta (Duat-Rodríguez et al. 2015;

Cnossen et al. 1998). Otros estudios retrospectivos reducen dicha frecuencia al 21,1 % (Boulanger & Larbrisseau 2005). Observamos estas efélides en un porcentaje elevado de pacientes, similar al de otras series prospectivas (87,5%), pese a lo cual en solo 1 de los casos se presentaron con anterioridad al cumplimiento del criterio de MCCL y tuvieron influencia real en el diagnóstico. Por tanto, consideramos que las efélides apoyan, pero no confirman el diagnóstico de la NF1.

Aunque la posibilidad de incurrir en falsos positivos en pacientes con criterios pigmentarios cutáneos es baja (Gutmann et al. 1997), en el modelo sanitario actual, en el que la población asistencial es más exigente y tiene acceso a la información, es inasumible afirmar un diagnóstico de esta magnitud sin tener la total certeza del diagnóstico (Spritz 2011).

El tercer criterio dermatológico más frecuente en la población pediátrica está representado por los neurofibromas. Se estima en estudios retrospectivos que entre el 38,1 y el 38,4% de los pacientes en la edad pediátrica verifican el criterio de neurofibromas al presentar al menos dos lesiones cutáneas o subcutáneas y entre el 23 y el 24,7% al presentar al menos un NFP (Boulanger & Larbrisseau 2005; Duat-Rodríguez et al. 2015). Estos datos son ligeramente superiores a los obtenidos en nuestro estudio, donde registramos un 37,19% y un 20,37% respectivamente. Es probable que aumentando el periodo de seguimiento del estudio este porcentaje se incrementaría considerablemente, ya que hasta un 20,37% adicional de los pacientes, presentó una única lesión compatible con un neurofibroma, que no pudo cuantificarse como criterio al ser lesiones cutáneas o subcutáneas aisladas o por no haber confirmado el patrón plexiforme al no ser biopsiadas.

Además, en un determinado contexto clínico algunas MCCL atípicas pueden ser interpretadas erróneamente como NFP y viceversa. Lo mismo puede suceder en niños que presentan MCCL y lesiones subcutáneas. Al igual que otros autores (Peltonen & Pöyhönen 2012), consideramos que se debería requerir la constatación histopatológica del tipo de neurofibroma en ciertas situaciones, aunque ni el documento de consenso del NIH, ni las posteriores revisiones de los criterios aclaran este aspecto (National Institutes of Health 1988; Gutmann et al. 1997).

En cualquier caso, los neurofibromas suponen una lesión clave en el diagnóstico de certeza de la NF1. Aunque pueden presentarse en pacientes sin la enfermedad (Bechtold et al. 2012), los NFP son considerados tumores muy específicos de la NF1 (Pemov et al. 2017).

Los neurofibromas cutáneos suelen manifestarse como pequeñas pápulas o nódulos del color de la piel normal o ligeramente hiperpigmentados, de tacto blando, que durante su evolución adquieren un aspecto sésil o pediculado. Suelen detectarse de forma nítida a partir de los 6 u 8 años de edad, retrasando la edad de diagnóstico en ausencia de otros criterios (DeBella, Szudek, et al. 2000).

Otros subtipos de neurofibroma cutáneo como las MRA y las manchas pseudoatróficas, aunque menos conocidos también pueden ser elementos clave del diagnóstico de la NF1 en la edad pediátrica.

Las MRA, pese a incluirse en las primeras descripciones de la enfermedad (Crowe et al. 1956), no fueron caracterizadas minuciosamente hasta 1982 (Westerhof & Konrad 1982). La frecuencia de estos neurofibromas se ha estimado en el 7,5% de los pacientes adultos. En nuestra serie, representan el subtipo de neurofibroma más frecuente. Identificamos un total de 132 lesiones, afectando al 22,22% de los pacientes. No suelen observarse hasta la pubertad, hecho por el cual pierden relevancia en el diagnóstico de la NF1. Concretamente, no observamos ninguna MRA en menores de 9 años.

La mayoría de las MRA suelen manifestarse como pequeñas máculas de color azulado, menores a 1 cm. Habitualmente son múltiples y por lo general pueden pasar desapercibidas al ser lesiones asintomáticas. Hemos observado como en edades más avanzadas pueden confundirse con neurofibromas cutáneos dado que tienden a sobre elevarse (Westerhof & Konrad 1982).

Las localizamos habitualmente en el tronco, en especial en la región torácica anterior, aunque pueden manifestarse de forma generalizada en formas más floridas de la enfermedad (Westerhof & Konrad 1982).

El estudio histológico y ecográfico de las mismas demuestra que se trata de neurofibromas localizados en la unión dermohipodérmica rodeando vasos sanguíneos. Estos vasos proliferan y pueden formar conglomerados o adquirir un aspecto telangiectásico (Zeller et al. 2002; Westerhof & Konrad 1982; Vabres et al. 1998). Los hallazgos ecográficos referidos en el estudio de Cluster (Ver patrón 2) se correlacionan con gran precisión con estos hallazgos histológicos.

A diferencia de las MRA, las máculas pseudoatróficas pueden observarse durante los primeros años de vida y por lo tanto pueden facilitar el diagnóstico de la NF1 (Piqué et al. 1996).

Las referencias a estos neurofibromas en la literatura son escasas (Piqué et al. 1996; Westerhof & Konrad 1982; Norris et al. 1985). Hemos recopilado un total de 6 lesiones clínicamente compatibles con máculas pseudoatróficas, lo cual supone para nuestro conocimiento, la serie más amplia recogida hasta la fecha.

Tras revisar las descripciones e imágenes clínicas incluidas en los casos publicados en la actualidad, consideramos que algunas de ellas en realidad no corresponden a máculas pseudoatróficas sino a MRA (Misago & Narisawa 2005; Vabres et al. 1998).

Histológicamente estas lesiones se han caracterizado por una proliferación celular a partir de la dermis reticular acompañadas de una disminución en la densidad de los haces de colágeno. Al igual que en otros neurofibromas se ha observado cierta predisposición de las células tumorales por disponerse en torno a los vasos sanguíneos (Westerhof & Konrad 1982) y anejos (Piqué et al. 1996; Chiu et al. 2009).

El estudio anatomopatológico de dos de estas lesiones, en dos pacientes distintos, demostró una epidermis y dermis papilar normales, destacando la presencia en dermis reticular e hipodermis de una proliferación celular compacta de aspecto fascicular en el centro de ambas lesiones compuesta por tejido neurofibromatoso. Estos hallazgos corresponden con los ecográficos del patrón 3 del estudio de Cluster donde observamos pequeños troncos salpicados por una dermis de grosor y ecogenicidad alterada.

En 2 de nuestros pacientes la presencia de estas máculas pseudoatróficas se relacionó con la presencia de un neurofibroma profundo plexiforme subyacente. Dicha relación entre neurofibromas profundos y pseudoatróficos no ha sido descrita con anterioridad. En cualquier caso, para confirmar esta posibilidad parece apropiado realizar una ecografía o una RNM en busca de neurofibromas subyacentes al objetivar una de estas lesiones.

Algunos autores emplean erróneamente los términos mancha rojo azulada y pseudoatrófica como sinónimos pese a ser dos lesiones claramente diferenciadas (Norris et al. 1985; Zeller et al. 2002; Diociaiuti et al. 2014). Además la terminología empleada para clasificarlos es variada y dificulta su estudio (Norris et al. 1985; Vabres et al. 1998). Ambos son denominados máculas, aunque en realidad corresponden a subtipos de neurofibromas cutáneos (Boyd et al. 2009). Consideramos por tanto razonable denominarlos respectivamente neurofibroma rojo azulado y neurofibroma pseudoatrófico.

A diferencia de los neurofibromas cutáneos, la identificación temprana de un NFP nos permitirá establecer el diagnóstico de la NF1 incluso desde los primeros meses o años de vida (Riccardi 1987), hecho que los convierte en lesiones particularmente relevantes.

Aunque no podemos demostrar el origen perinatal de todas las lesiones, en la historia clínica del 36,11% de nuestros pacientes se había registrado la presencia de lesiones pigmentadas de aparición congénita o durante los primeros meses de vida. La mayoría se identificaron en el tronco, fundamentalmente en la región abdominal. Un amplio porcentaje de ellas superaban los 10 cm de diámetro, siendo la presentación más habitual correspondiente a MCCL de bordes festoneados o irregulares con o sin hipertriosis (Figura VI.1). La mayoría de las lesiones mantuvieron el aspecto maculoso durante el periodo de seguimiento, aunque algunas lesiones adquirieron un aspecto tumoral o en placa.

Esta descripción clínica efectivamente corresponde con la de los NFP de presentación congénita (Rosser & Packer 2002; Riccardi 1982b; Isaacs 2010), Si bien es cierto que clínicamente no podemos catalogarlos como plexiformes durante este periodo, la confirmación del patrón histopatológico plexiforme en los neurofibromas congénitos supone un hallazgo crucial en el diagnóstico temprano de la NF1. En nuestra opinión dicha sospecha también podrá confirmarse cuando se palpe o evidencie mediante pruebas complementarias una estructura plexiforme subyacente.

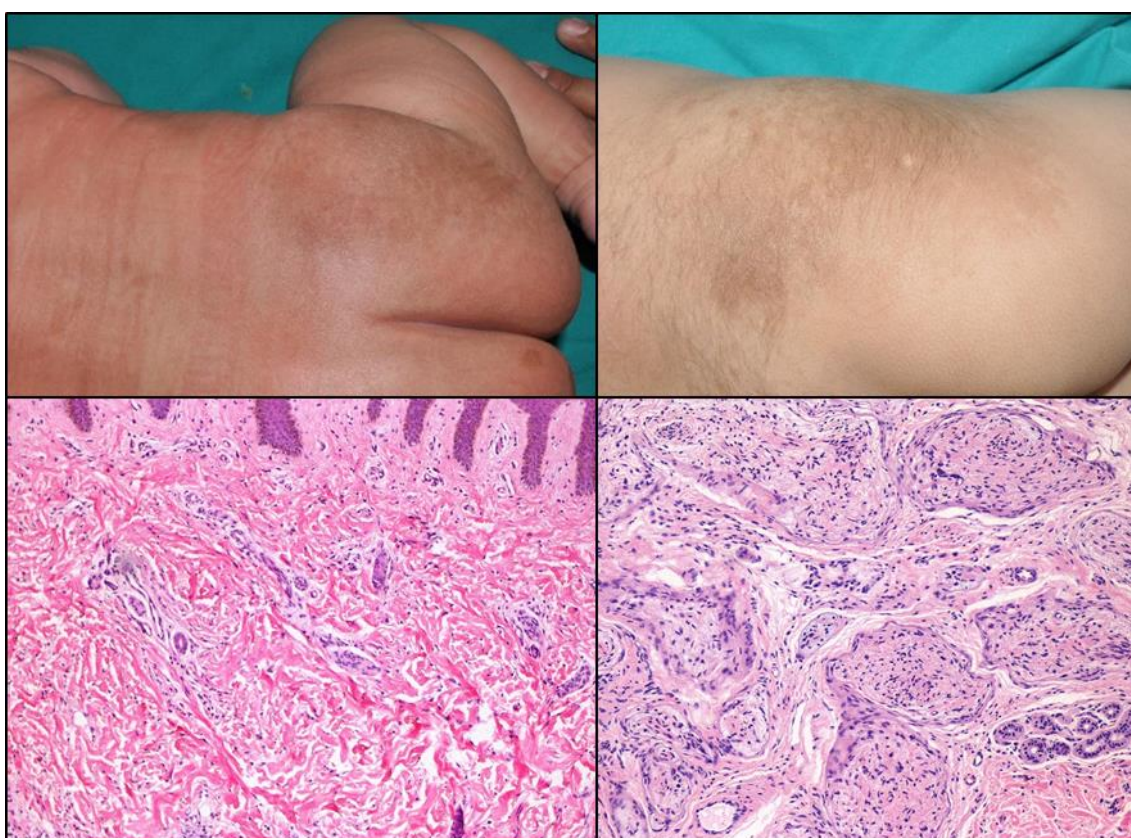


Figura VI.1. Imagen superior izquierda. Niña de 6 meses que presenta desde los primeros días de vida una MCCL gigante mal definida de bordes festoneados congénita ocupando la nalga derecha. Imagen superior derecha. Evolución a los 4 años con formación de masas tumoral subyacente e hipertrichosis. Se observa la zona de la biopsia realizada en la fase de macula. Además de la progresión clínica observamos cambios en el patrón histopatológico. Imagen inferior izquierda. En la biopsia inicial solo se aprecia un aumento de celularidad intersticial dérmica con presencia en el centro de la imagen de un fascículo nervioso anómalo. En la imagen inferior derecha, correspondiente a la biopsia 4 años después se aprecia un claro patrón plexiforme.

Es interesante destacar que el estudio histopatológico de 17 de estas lesiones en la gran mayoría de los casos no nos permitió confirmar el diagnóstico de NFP. Solamente en 4 biopsias,

realizadas en lesiones palpables de aspecto tumoral o en placa, se observó un patrón claramente plexiforme (Figura VI.1), mientras que en el 45% de las biopsias se observó un neto patrón difuso, independientemente del aspecto clínico de las mismas.

Con relativa frecuencia el patrón histológico difuso y plexiforme coexisten en estas lesiones (Sehgal, Sharma, et al. 2009). En concreto, el 10 % de las lesiones biopsiadas presentaban características de ambos patrones. Hemos comprobado en cortes seriados como las lesiones pueden ser heterogéneas mostrando solamente de forma focal un patrón claramente plexiforme envuelto por un componente principalmente difuso.

Por otra parte, hemos podido observar en 2 lesiones biopsiadas en 2 momentos evolutivos diferentes un cambio en el patrón histopatológico muy evidente, progresando a un patrón plexiforme coincidiendo con los cambios clínicos experimentados (Figura VI.1).

Además, cinco de las lesiones biopsiadas no pudieron ser catalogas como neurofibromas recibiendo diagnósticos descriptivos resaltando la hiperpigmentación de la capa basal y el aumento de la celularidad dérmica a partir de células fusiformes o en torno a los anejos. Estos hallazgos cuestionarían la utilidad de la biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico de NF1 en lesiones de aspecto maculoso en los primeros años de vida.

Estos resultados ponen en entredicho el diagnóstico de NFP a partir de lesiones pigmentadas extensas de aparición congénita (Riccardi 1981). Como referimos anteriormente la sospecha clínica no siempre coincide con las características histológicas observadas en las biopsias de los neurofibromas (Hernández-Martín & Duat-Rodríguez 2016a).

Por lo tanto, la observación de una mancha congénita de mayor tamaño y aspecto atípico que además asocie hipertrichosis nos permitirá sospechar, pero no asegurar, que esta se trata de un NFP superficial. Recomendamos por tanto en estos neurofibromas realizar biopsias solamente de zonas palpables o en zonas previamente seleccionadas por ecografía.

Aunque no es un objetivo principal de este trabajo, nos parece interesante discutir algunos aspectos relevantes del estudio histopatológico que pueden ayudar a diferenciar un neurofibroma congénito de una MCCL.

En el 60% de las piezas estudiadas, se evidenciaron numerosos fascículos similares a pequeños troncos nerviosos anómalos. Estos fascículos fueron descritos con anterioridad por Megahed (Megahed 1994). Evidenciamos fascículos en 2 de las lesiones biopsiadas durante la fase maculosa, de las cuales disponemos de control evolutivo. En ambas se registró una progresión a NFP (Figura VI.1). Consideramos que estas estructuras fasciculares o tronculares puede estar relacionadas con el posterior desarrollo de un patrón plexiforme.

Megahed describió también la tendencia de estos tumores a rodear los anejos sin destruirlos. Hemos observado que en el 80% de las biopsias se observó infiltración perianexial tanto a nivel perifolicular, como periglandular y acompañando a los ductos de las glándulas apocrinas y ecrinas. Solamente en 2 biopsias observamos alteraciones en la estructura folicular. Hecho no reflejado en la literatura revisada en referencia a los neurofibromas de aparición congénita.

Adicionalmente, en el 60% de las piezas revisadas observamos la presencia de células tumorales fusiformes envolviendo vasos de pequeño calibre como vénulas y arteriolas. Si bien es cierto que no podemos descartar que estos vasos sanguíneos sean fruto de un proceso de neoangiogénesis tumoral, la presencia de estos infiltrados en lesiones difusas e incipientes en torno a vasos hipodérmicos de mayor calibre, nos sugiere que estas células tumorales están acompañando a los vasos, al igual que hemos observado con los anejos.

Otro rasgo reseñable de estos neurofibromas es la presencia de zona Grenz en el 40% de las piezas, hallazgo considerado habitual en los neurofibromas (Requena 2012a).

En el 80% de las piezas se evidenció un aumento de celularidad dérmica de distribución dispersa intersticial entre los haces de colágeno, tanto en biopsias sin diagnóstico definitivo de

neurofibroma, como en la periferia de piezas catalogadas como neurofibromas difusos y plexiformes. No se evidenciaron cambios significativos estromales acompañantes a estas proliferaciones celulares.

Solamente en una de las piezas no observamos ninguno de estos patrones descritos anteriormente (fascículos, aumento de la celularidad intersticial, perianexial o perivascular) con H&E. Cabe destacar que esta biopsia se tomó a los 6 meses de vida y que ninguna de las biopsias realizadas antes de los dos años de edad mostró hallazgos suficientes para ser catalogada como neurofibroma difuso o NFP.

Numerosos autores consideran que la célula precursora del neurofibroma y de los Schwannomas es la célula de Schwann (Requena 2012a) Otros sugieren que los neurofibromas cutáneos pueden originarse en células de la cresta neural precursoras de las células de Schwann (Chikkannaiah et al. 2016). Estudios mediante microscopia electrónica demuestran que las características de las células del neurofibroma difieren significativamente de las de los Schwannomas (Erlandson & Woodruff 1982). A diferencia de los Schwannomas, los neurofibromas están formados por todos los tipos celulares que forman parte del nervio y del estroma circundante (Requena 2012a). Es conocida la riqueza de otras poblaciones celulares como mastocitos, fibroblastos, células endoteliales y axones formando parte de los neurofibromas.

A nivel celular además de las células fusiformes monomorfas de núcleo amplio y con escaso citoplasma correspondientes a las células de Schwann (Requena 2012a) destacaríamos la presencia de células pigmentadas entre las células fusiformes en el 45% de las lesiones, la mayoría de las cuales captaban pigmento con la tinción de Masson Fontana.

Estas células, similares a los melanocitos observados en las melanocitosis dérmicas, han sido descritas con anterioridad en los denominados neurofibromas pigmentados (Schaffer et al. 2007; Inaba et al. 2001; Motoi et al. 2005; Kuhn et al. 2002; Fetsch et al. 2000; Novoa et al. 2014; Pižem et al. 2013) y en lesiones sugestivas de neurofibromas pseudoatróficos (Vabres et al.

1998). Los neurofibromas pigmentados o melanóticos son variantes infrecuentes de neurofibromas difusos, o difusos y plexiformes (Fetsch et al. 2000).

Destacamos la presencia de estas células en lesiones incipientes, no claramente definidas, donde el único hallazgo reseñable fue el aumento de celularidad intersticial dérmica, e incluso en la lesión en la que no apreciamos ninguna proliferación celular reseñable, lo cual sugiere un papel determinante de estas células en el desarrollo de estos tumores.

Los hallazgos del estudio histológico mediante técnicas inmunohistoquímicas han arrojado resultados de gran interés. Pese a ello, no hemos incorporado dichos resultados a la discusión al no formar parte de los objetivos de esta tesis.

En conclusión, la toma de biopsias con punch de este tipo de lesiones en los primeros meses o años de vida no permite confirmar el diagnóstico de NF1 a partir de un NFP. Sin embargo, aporta información fundamental sobre la histogénesis de estos tumores.

Resaltamos también el proceso de maduración o evolución progresiva de estas lesiones. En las fases iniciales están compuestas exclusivamente por células dispersas que se agrupan en torno a los anejos y estructuras vasculares para posteriormente ir colonizando toda la dermis. Solamente en las lesiones palpables y si la biopsia coincide con troncos engrosados podremos observar un claro patrón plexiforme. Se requiere por tanto un análisis histopatológico de la totalidad de la pieza o guiado por imagen antes de confirmar el subtipo histológico de estos neurofibromas.

Como comentamos anteriormente los NFP pueden presentarse desde las primeras etapas de la vida como lesiones profundas. Estos neurofibromas pueden suponer el primer signo de la enfermedad e incluso el único criterio en casos de NF1 espinal familiar (Burkitt Wright et al. 2013; Ruggieri et al. 2015).

En nuestra serie el porcentaje de pacientes que presentaron alguna lesión profunda evidenciada mediante RNM fue superior al descrito por Sbidian et al. (15,74% frente al 9,8%) (Sbidian et al. 2012), hecho probablemente relacionado con el empleo sistemático de la RNM a partir de los 2 años de edad en nuestro centro.

La mayoría de los pacientes afectos por neurofibromas internos incluidos en nuestra serie (8/17) presentaba MNFRN. Ninguno de ellos fue clasificado como NF1 espinal al no cumplir los criterios establecidos para esta variante de la NF1 (Ruggieri et al. 2015). Sin embargo, no podemos descartar que, a lo largo de la evolución de la enfermedad, dado el carácter progresivo de aparición de los neurofibromas alguno de estos pacientes cumpla dichos criterios.

Si bien es cierto que el patrón histológico de estos neurofibromas suele ser plexiforme, debemos ser conscientes que no todos los casos asociarán este patrón histopatológico (Woods et al. 2011). Radiológicamente mediante RNM o ecografía también podemos intuir este patrón plexiforme (Mautner et al. 2006).

En 2 pacientes que asociaban hemihipertrofia facial se evidenciaron sendos neurofibromas intraparotídeos en el trayecto del nervio facial. Los neurofibromas intraparotídeos se consideran hallazgos muy poco frecuentes en la NF1 (Woods et al. 2011). Se recomienda un manejo conservador en pacientes asintomáticos por los riesgos derivados de la cirugía (Woods et al. 2011).

Otros hallazgos casuales destacables fueron la observación sin sintomatología asociada de un neurofibroma cardíaco, considerado un hallazgo extremadamente raro en la NF1 (D'Souza et al. 2015), y de un NFP mediastínico en otro paciente. La constatación de neurofibromas que se presentan como masas mediastínicas asintomáticas en tomografías axiales computarizadas (TAC) torácicas se considera un hallazgo relativamente frecuente (11,36%) en pacientes adultos (Ueda et al. 2015).

Clínicamente no siempre es posible caracterizar los neurofibromas, por ello en ocasiones recurrimos a técnicas de imagen para corroborar nuestra sospecha clínica.

La ecografía cutánea es una técnica en continuo desarrollo que, aunque no sustituye al análisis histopatológico, complementa la exploración clínica y mejora la calidad asistencial. Se considera una herramienta diagnóstica idónea en la población pediátrica por su seguridad e inmediatez. Nos permite valorar en la consulta las lesiones “in vivo” y controlar su evolución de forma indolora, sin necesidad de sedación. En los primeros años de vida podremos recurrir a distracciones, a la lactancia o incluso podremos aplicar unas gotas de suero glucosado al 20-40% en el chupete para garantizar la colaboración del niño (García-Martínez et al. 2015).

Como cualquier otra técnica la ecografía requiere entrenamiento, siendo la sensibilidad de la prueba operador dependiente. Al igual que en la exploración clínica, la experiencia en la ecografía cutánea incrementa considerablemente la rentabilidad diagnóstica de la prueba.

Una de las principales limitaciones de la ecografía es el tiempo que consume. En la ecografía pediátrica la colaboración de los pacientes está condicionada a la duración del estudio (Echeverría-García et al. 2014; García-Martínez et al. 2015). Los pacientes pediátricos dejan de colaborar en exploraciones largas, especialmente los que padecen TDAH. Pese a ello, en todos nuestros pacientes pudimos ecografiar todas aquellas lesiones que generaban dudas diagnósticas.

La principal indicación de la ecografía cutánea en la NF1 es el estudio de los neurofibromas superficiales.

La serie más amplia recogida hasta la fecha describe las características de 24 neurofibromas entre 397 lesiones subcutáneas (Wu et al. 2013). En el presente estudio se han incluido un total de 265 lesiones diferentes en pacientes con NF1. De ellas, 242 fueron a la conclusión del estudio diagnosticadas de neurofibromas, suponiendo por tanto la serie más amplia de neurofibromas estudiados con ecografía recogida hasta la fecha.

En la literatura revisada no encontramos distinciones en las descripciones de las lesiones ecografiadas en función de la edad de los pacientes (Hassell et al. 2008; Wu et al. 2013). La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios sobre ecografía de la NF1, corresponden a pacientes jóvenes en la segunda y tercera década de la vida (Sehgal, Sharma, et al. 2009; Hassell et al. 2008). De hecho, en algunas series se recogen las mismas descripciones en referencia a neurofibromas en pacientes en edad pediátrica y adultos (Chen et al. 2007).

En nuestra serie, la mayoría de las lesiones (67,41%) se ecografiaron en niños mayores de 8 años, edad considerada a partir de la cual se suelen apreciar los neurofibromas y que a su vez corresponde al grupo etario más amplio de nuestra serie. No obstante, cabría destacar que el 2,25% se realizaron antes de los 2 años de edad y el 30,34% de las ecografías fueron realizadas a niños menores de 8 años. Con ello se demuestra que la edad no supone una limitación para el estudio ecográfico y que con esta técnica se pueden objetivar lesiones a edades más precoces. Para nuestro conocimiento ningún estudio o publicación sobre la ecografía de la NF1 incluía casos en menores de 8 años.

Los neurofibromas pueden afectar a la totalidad de la superficie cutánea. En nuestra serie al incluirse todos los subtipos clínicos de neurofibromas, la mayoría de las lesiones estudiadas se localizaban en el tronco (61,13%), en concreto la región lumbar fue el área donde más ecografías realizamos. Dichos resultados contrastan con la mayoría de referencias revisadas en las que los neurofibromas localizados en el abdomen o el tronco diagnosticados mediante ecografía son anecdóticos (Barajas-Gamboa & Flórez-Salamanca 2009; Chen et al. 2007). La mayoría de los estudios ecográficos de los neurofibromas hacen referencia a lesiones localizadas en la cabeza, el cuello o en las extremidades (Kami et al. 2012; Chen et al. 2007; Ambardekar et al. 2012; Gosein et al. 2013; Wu et al. 2013).

La mayoría de los trabajos de ecografía obvian el aspecto clínico de los neurofibromas y se refieren a ellos exclusivamente como lesiones subcutáneas. (Gosein et al. 2013; Giovagnorio et al. 1999; Tsai et al. 2008; Song et al. 2014; Reuter et al. 1982; Kami et al. 2012). La falta de

concreción en las descripciones clínicas y radiológicas de algunas publicaciones justifican la diversidad de clasificaciones empleadas, dificultando la comunicación entre especialistas (Barbarot et al. 2007).

En nuestro estudio incluimos todas las lesiones subsidiarias de ser diagnosticadas de neurofibromas. El tamaño muestral alcanzado nos ha permitido incluir diferentes subtipos y variantes clínicas de neurofibroma no caracterizadas ecográficamente hasta la fecha, como en el caso de los neurofibromas pseudoatróficos, por lo que las descripciones clínicas de las lesiones fueron muy variadas.

A diferencia de la mayoría de las publicaciones, el aspecto clínico de las lesiones que hemos ecografiado con mayor frecuencia correspondían a máculas azuladas de tacto blando. Solamente Zarchi et al. habían definido las características ecográficas de 4 lesiones diagnosticadas histopatológicamente de neurofibromas descritas como tumoraciones azuladas de tacto blando (Zarchi et al. 2014). Además, incluimos numerosas lesiones con especial transcendencia en el diagnóstico diferencial, como pequeñas pápulas de color de piel normal apenas perceptibles a la inspección, numerosos nódulos firmes o nódulos arrosariados subcutáneos difíciles de diferenciar de las adenopatías inflamatorias y también estudiamos numerosas MCCL atípicas con o sin hipertrichosis asociada.

Aunque los neurofibromas han sido catalogados habitualmente como tumoraciones propias del tejido celular subcutáneo (Nessi et al. 1990), analizando nuestros hallazgos ecográficos destacaríamos que el grupo más amplio de los neurofibromas se encuentran afectando simultáneamente la dermis y la hipodermis seguidos de los puramente dérmicos, aunque hemos constatado que los neurofibromas pueden afectar a todas las capas cutáneas.

Al igual que en la mayoría de las descripciones referentes a los neurofibromas en la literatura (Wu et al. 2013), nuestros datos indican que la morfología de estos suele ser ovalada (31,92%). La disposición en forma de banda irregular también es frecuente (22,34%) y suele

corresponder a la descripción de los neurofibromas difusos en la literatura revisada (Chen et al. 2007). No hemos encontrado mención alguna en la literatura a ciertos patrones morfológicos que hemos apreciado con elevada frecuencia como el parcheado o el arboriforme, probablemente porque previamente no se habían estudiado en las fases iniciales de su desarrollo.

Se considera que los límites de las lesiones localizadas son bien definidos (Giovagnorio et al. 1999), y en los difusos o plexiformes son lesiones peor delimitadas (Wortsman et al. 2013; Chen et al. 2007). La mayoría de las lesiones que observamos (53,61%) presentaban unos límites irregulares, aunque en su mayoría la definición de los mismos fue nítida (58%).

En referencia a la ecogenicidad debemos indicar que la mayoría de las publicaciones coinciden con nuestros resultados (72%) e indican que los neurofibromas son lesiones hipoecogénicas respecto a los tejidos circundantes (Wu et al. 2013). La mayoría de los radiólogos describen a los neurofibromas como lesiones homogéneas y concéntricas (Gruber et al. 2007).

Otros autores sugieren que algunos neurofibromas como los difusos pueden ser más heterogéneos alternando focos hipoecogénicos correspondientes al componente neurofibromatoso y zonas hiperecogénicas formadas por el estroma (Chen et al. 2007). Algunos autores han indicado que los neurofibromas plexiformes se observan como lesiones multilobuladas heterogéneas con hiperecogenicidad central e hipoecogenicidad periférica adoptando una disposición en “panal de abeja” (Gosein et al. 2013). En este sentido cabría destacar que en nuestra serie clasificamos como heteroecogénicas al 55% de las lesiones ecografiadas.

En numerosos artículos se hace referencia al signo de la diana como rasgo característico de los neurofibromas localizados (Gruber et al. 2007; Gosein et al. 2013; Tsai et al. 2008). Este signo hace referencia a un cambio de ecogenicidad en el centro de las lesiones centrales respecto al exterior de las mismas que es más hipoecoico. El signo de la diana también es conocido como el signo del “grano de café” (Song et al. 2014). Otros autores hacen referencia al signo de la diana

como signo específico de los neurofibromas plexiformes (O’Keefe et al. 2005). Hemos observado la presencia de este signo exclusivamente al ecografiar los neurofibromas nodulares subcutáneos en cortes transversales.

En referencia a los artefactos apenas hemos encontrado menciones en la literatura (Tsai et al. 2008). En nuestra experiencia un elevado porcentaje de los neurofibromas asocian refuerzo posterior (46%).

La resolución de los ecógrafos actuales y el empleo de sondas de alta frecuencia nos permite apreciar las lesiones con mayor nitidez y reconocer matices no reflejados en la literatura con anterioridad. El equipo y sondas empleadas nos ha permitido recoger parámetros ecográficos no reconocidos hasta la fecha en los neurofibromas, como son las proyecciones o digitaciones periféricas, la presencia de una estrecha banda subepidérmica respetada y la presencia de puntos hiperecogénicos.

Hemos encontrado dichas proyecciones periféricas en el 26% de los neurofibromas, lo cual nos permite intuir el carácter infiltrativo de algunos de estos neurofibromas.

La presencia de una banda de dermis papilar respetada o zona Grenz (45%), ha sido previamente descrita histopatológicamente en los neurofibromas (Requena 2012a), poniendo de manifiesto la excelente correlación existente entre los hallazgos anatomopatológicos y los ecográficos.

Los puntos hiperecogénicos son propios de otras tumoraciones como los carcinomas basocelulares (Wortsman et al. 2015). Sin embargo, en el 51% de los neurofibromas ecografiados observamos estos puntos hiperecogénicos. Este hallazgo resulta de especial transcendencia en el diagnóstico diferencial. La presencia de calcificaciones se ha considerado un hallazgo más habitual de los Schwannomas (Tsai et al. 2008), los pilomatrixomas (García-Martínez et al. 2015) e incluso de los TMVNP (Gruber et al. 2007). Karabacak et al también describieron un neurofibroma plexiforme con presencia de calcificaciones (Karabacak et al. 2014). A diferencia

de las calcificaciones los puntos hiperecogénicos no generan sombra acústica posterior, aunque si los depósitos cálcicos son de pequeño tamaño tampoco suelen generar artefactos. Histopatológicamente no hemos encontrado depósitos cálcicos en ninguno de los neurofibromas biopsiados, lo cual sugiere que estos puntos hiperecogénicos hayan podido malinterpretarse como calcificaciones.

La presencia de troncos ha sido previamente descrita en diferentes tipos de neurofibromas (Chen et al. 2007; Karabacak et al. 2014) y los hemos podido constatar en el 49,14% de los neurofibromas observados.

En referencia al estudio mediante Power Doppler la mayoría de los trabajos no hacen referencia a la vascularización de los neurofibromas. Nuestros resultados mostraron la presencia de señal Doppler en el 30% de las lesiones estudiadas. Los trabajos que hacen mención al Doppler de las formas nodulares los catalogan como lesiones hipovasculares (Tipo I de Giovagnorio) (Giovagnorio et al. 1999; Zarchi et al. 2014; Hassell et al. 2008; Kami et al. 2012; Kara et al. 2010), mientras que puede estar ligeramente aumentado en los plexiformes y en los difusos (Chen et al. 2007; Sehgal et al. 2013; Wortsman et al. 2013).

Aunque en la mayoría de las lesiones no apreciamos presencia de vascularización, en el 11% la observamos intralesionalmente (Tipo III) y en el 4,12% tanto intralesional, como periféricamente (Tipo IV), en especial en las formas clínicamente etiquetadas como neurofibroma plexiforme superficial.

Basándonos en las clasificación de las lesiones tumorales en benignas o malignas en función de las características del flujo Doppler de Giovagnorio (Giovagnorio et al. 1999), más de un 15% de las lesiones estudiadas presentarían rasgos de malignidad. Sin embargo, autores como Chen et al y Sehgal et al. han indicado con anterioridad que las formas difusas y plexiformes pueden asociar una vascularización aumentada intralesional con un flujo de baja resistencia sin

evidencia de transformación a un TMVNP en el estudio histopatológico (Chen et al. 2007; Sehgal, Srivastava, et al. 2009).

Estas diferencias probablemente se deban a las características del equipo empleado en el estudio. Los nuevos equipos de ecografía de alta resolución y alta frecuencia se acompañan además de una alta sensibilidad en la captación de la señal Doppler en vasos de muy pequeño calibre y de flujos lentos, tanto en modo Doppler color, como en Power Doppler. El estudio del patrón espectral de estas lesiones no se incluyó entre los objetivos del estudio.

De la correlación entre el diagnóstico clínico y el ecográfico de las lesiones estudiadas se desprende que en la mayoría de ellas la correlación es buena al no haberse encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). A la luz de los resultados obtenidos, las lesiones que mayor dificultad diagnóstica plantean en la NF1 son los neurofibromas cutáneos ($p = 0,038$).

Otras manifestaciones clínicas de la NF1 que también pueden plantearnos dificultades en el diagnóstico ecográfico son las manchas neurovasculares (NVS) descritas en 2016 por Crall et al. (Crall et al. 2016). Éstas pueden ser diagnosticadas erróneamente como malformaciones capilares. Aunque carecemos de confirmación histopatológica, 2 de las pacientes incluidas en nuestro estudio presentaban lesiones clínicamente compatibles con NVS. Empleando la ecografía de alta frecuencia no objetivamos ningún hallazgo relevante que nos permitiera clasificarlas y por lo tanto no podemos descartar otras posibilidades diagnósticas.

Tras analizar nuestros resultados comprendimos que no era posible clasificar ecográficamente todos los neurofibromas en localizados, difusos y plexiformes. Las clasificaciones clínicas tampoco nos permitían catalogar con exactitud todas estas tumoraciones. El estudio de clusters nos ha permitido llevar a cabo un análisis taxonómico de los neurofibromas teniendo en cuenta tanto rasgos clínicos, como ecográficos, de cara a desarrollar una clasificación

clínico ecográfica. No nos consta que se haya empleado previamente un estudio de cluster para clasificar los neurofibromas.

Este estudio nos confirmó que las variables de mayor trascendencia en la identificación son la edad, el aspecto clínico y desde el punto de vista ecográfico la capa cutánea afecta y la morfología de las lesiones. A partir de este estudio se pudieron definir 9 claros patrones siendo el valor de las agrupaciones estadísticamente significativo, empleando el contraste F de Snedecor ($p < 0,001$) como medida de validez interna.

Además, el estudio de clusters nos ha permitido dibujar esquemas que faciliten la identificación de los 9 subtipos. Puesto que ha sido un estudio dirigido exclusivamente a la población pediátrica no podemos confirmar que todos los patrones se mantengan a lo largo de la evolución del neurofibroma. Tampoco podemos descartar que no existan más patrones, en concreto existen otros subtipos clínicopatológicos infrecuentes que no se identificaron en los pacientes que conformaban nuestra serie.

Para evitar factores de confusión se eliminaron las lesiones no filiadas de neurofibromas en concreto, las adenopatías, los XGJ, los lipomas y las lesiones sin hallazgos ecográficos.

Pasamos a analizar cada uno de los patrones. La representación esquemática de cada uno de ellos, así como imágenes clínicas y ecográficas se incluyen en el Anexo 5.

Los neurofibromas incluidos en el primer patrón son observados a partir de los 6 años de edad. Suelen manifestarse como pápulas solitarias del color de la piel normal o ligeramente pigmentadas, en ocasiones se perciben con dificultad durante la inspección. A edades más avanzadas se manifiestan como pequeñas tumoraciones pediculadas o sésiles. Ecográficamente se localizan exclusivamente afectando la dermis. En las fases iniciales no tienen un patrón morfológico definido, aunque al evolucionar van adquiriendo una morfología triangular o cónica. Los límites son regulares y bien definidos. Son fundamentalmente hipoeoicos y homogéneos. No presentan Zona Grenz, ni puntos hiperecogénicos, troncos o artefactos. El estudio en modo Doppler no suele demostrar la presencia de vascularización. (Figura VI.2).

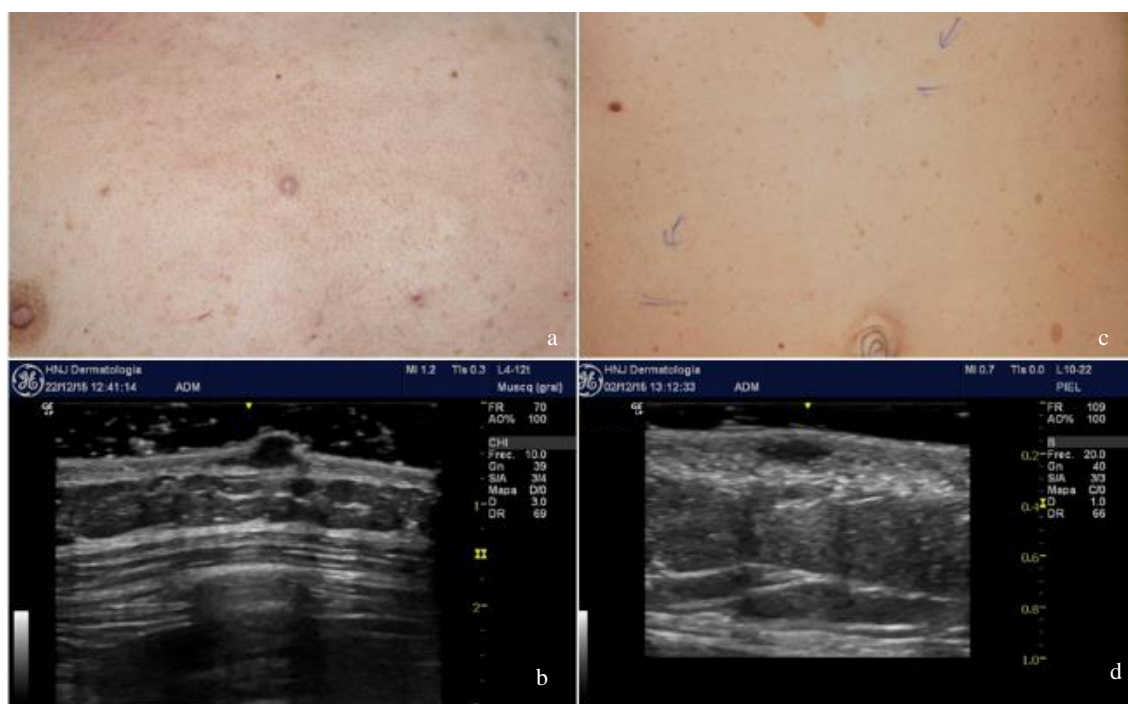


Figura VI.2. a y b. Aspecto clínico y ecográfico de los neurofibromas cutáneos clásicos. c. Imagen clínica de pequeñas pápulas de color de piel normal apenas perceptibles señaladas con bolígrafo. d. Correlación ecográfica donde se evidencia con nitidez una lesión hipoeoica ovalada en la dermis. Patrón 1

Esta descripción clínica y ecográfica corresponde con los neurofibromas cutáneos clásicos (Hernández-Martín & Duat-Rodríguez 2016a). Como comentamos anteriormente representan al grupo de neurofibromas más numerosos en la NF1. Algunos pacientes adultos pueden presentar cientos de estos neurofibromas.

Estas lesiones no suelen generar dudas diagnósticas, motivo por el cual apenas existen referencias a su aspecto ecográfico y no se han incluido en las clasificaciones ecográficas de los tumores de estirpe neural (Wu et al. 2013; Chiou et al. 2003).

Se considera que estos neurofibromas no suelen observarse hasta la pubertad (Riccardi 1982a), pero hemos comprobado al explorar con detenimiento a pacientes menores de 6 años, que se pueden apreciar pequeñas pápulas de color de piel normal apenas perceptibles, que al explorarlas con ecografía se apreciaba con nitidez. (Figura VI.2c y 2d).

Estas pápulas tan sutiles clínicamente, y a la vez, tan evidentes en ecografía, pueden suponer una pieza clave en el diagnóstico de la NF1 en los primeros años de vida. (Figura V.2c y 2d). La identificación precoz de estos neurofibromas cutáneos mediante ecografía en sus formas incipientes nos permitirá en ocasiones alcanzar un diagnóstico definitivo de neurofibromas en pacientes que presenten exclusivamente criterios pigmentarios de NF1.

El segundo patrón se identificó generalmente en paciente mayores de 12 años como máculas azuladas con un tacto blando característico (Figura VI.3a). Esta descripción corresponde a las denominadas manchas rojo azuladas (Westerhof & Konrad 1982). Ecográficamente estas lesiones se localizan en la unión dermohipodérmico, aunque predomina el componente dérmico tal y como se describen histológicamente (Westerhof & Konrad 1982). Presenta una morfología ovalada en los cortes longitudinales, de bordes irregulares, aunque bien definidos. Suelen presentar proyecciones laterales y puntos hiperecogénicos, aunque no troncos. Son por lo tanto lesiones predominantemente hipoecoicas con cierta heterogeneidad acentuada por los numerosos puntos hiperecogénicos. El refuerzo posterior es un hallazgo habitual (Figura VI.3b). La presencia de flujo Doppler suele ser habitual en el centro de la lesión y en el polo inferior de la misma. Estos hallazgos coinciden con los descritos anteriormente en el estudio patológico.

El diagnóstico clínico de estas MRA suele ser sencillo (Figura VI.3a) Se encuentran clasificadas entre los neurofibromas cutáneos (Boyd et al. 2009; Hernández-Martín & Duat-Rodríguez 2016b).

Desde el punto de vista ecográfico la única mención a lesiones clínicamente compatibles con las MRA data del 2014 (Zarchi et al. 2014). Las describen como lesiones ovaladas, pseudonodulares, heteroecoicas y dermohipodérmicas coincidiendo con nuestros hallazgos. Sin embargo, los autores no especifican en el artículo que correspondan a MRA.

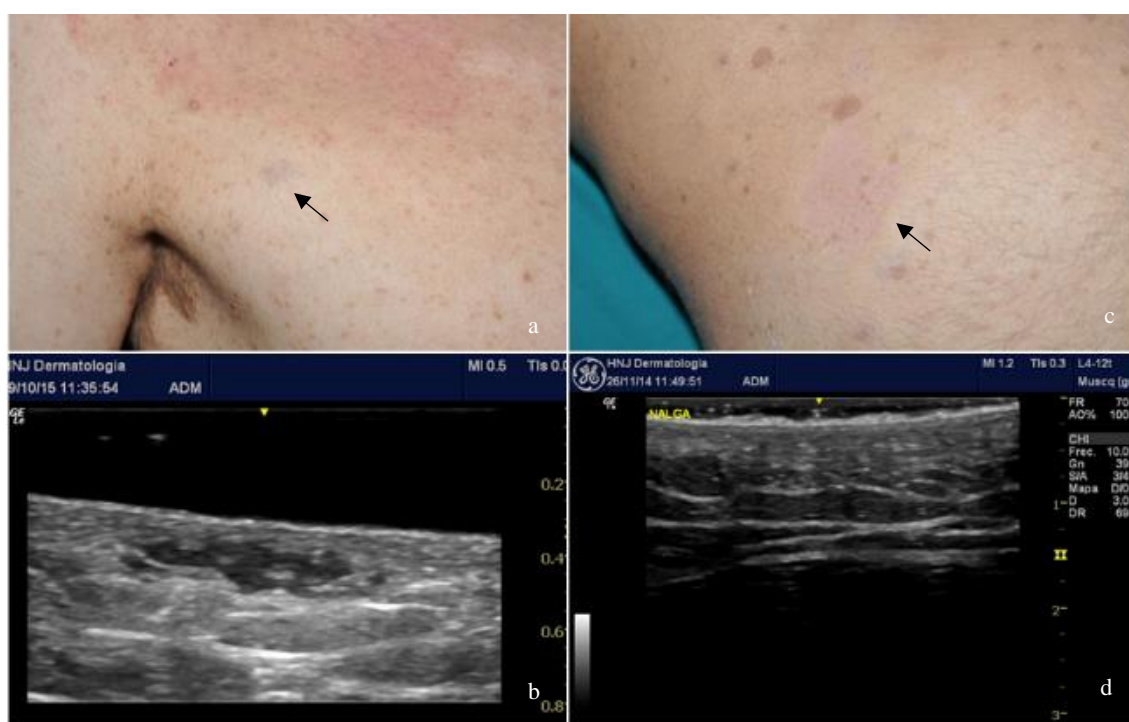


Figura VI.3. a y b. Imagen clínica y ecográfica de las MRA. Contrasta la sutileza de la lesión clínica localizada en la región pectoral (flecha) con la nitidez de la imagen ecográfica. (Patrón 2). c y d. Imagen clínica y ecográfica de un neurofibroma Pseudoatrófico. Ecográficamente tan solo se aprecia un aumento del grosor dérmico respecto a la piel sana y algún pequeño foco hipoeicoico y troncos pequeños. (Patrón 3).

El patrón 3 es el menos frecuente de los estudiados. Corresponde a lesiones que se objetivan entre los 2 y los 10 años de edad y que se presentan como depresiones superficiales de aspecto atrófico. Algunas de ellas asocian una tonalidad azulada (Figura VI.3c). Ecográficamente destacan por la sutileza de los hallazgos donde podemos apreciar un cambio en el grosor y en la ecogenicidad de la dermis respecto a la contralateral o la circundante a la lesión.

Puede apreciarse un tenue patrón parcheado puntiforme hipoecoico o isoecogénico de límites mal definidos. No se aprecia zona Grenz, ni tampoco puntos hiperecogénicos (Figura VI.3d). Se suelen observar pequeños troncos y el estudio mediante Power Doppler suele ser negativo. Hemos observado una sutil sombra posterior en alguna de estas lesiones.

Estos hallazgos corresponden a las máculas pseudoatróficas descritas por Westerhof en 1982 (Westerhof & Konrad 1982). Estos neurofibromas son incluidos entre los neurofibromas cutáneos (Boyd et al. 2009). Para nuestro conocimiento no existen descripciones ecográficas previas de este tipo de lesiones, probablemente debido a que los hallazgos ecográficos son muy sutiles y solamente pueden ser valorados con ecógrafos equipados con sondas de alta frecuencia y alta resolución.

Como comentamos con anterioridad aunque algunos autores consideren que las MRA y las máculas pseudoatróficas son la misma lesión (Vabres et al. 1998; Diociaiuti et al. 2014), la ecografía nos permite refutar esta consideración dadas las diferencias evidentes entre los patrones ecográficos de las mismas. El diagnóstico diferencial ecográfico en este caso debe establecerse con el nevus de tejido conectivo, las anetodermias, la atrofodermia de Pasini y Pierini, la esclerodermia (Vabres et al. 1998; Westerhof & Konrad 1982).

El patrón número 4 corresponde a lesiones nodulares subcutáneas de tacto firme, que comienzan a apreciarse entre los 4 y 6 años. Observados de forma independiente son lesiones ovaladas o redondeadas, de límites netos, localizadas en la hipodermis o incluso apoyados en las fascias musculares, siguiendo el trayecto de un nervio. Aunque se ha descrito como lesión solitaria, si seguimos el trayecto del nervio observaremos otros nódulos o dilataciones del nervio que le confieren una morfología arrosariada (Figura VI.4). Suelen ser isoecogénicos o ligeramente hiperecogénicos respecto al nervio del que surgen. De estructura homogénea, no suelen presentar proyecciones, puntos hiperecogénicos, ni troncos ramificados. La zona Grenz no es valorable al no afectar la dermis.



Figura VI.4: Imagen ecográfica del Neurofibroma nodular subcutáneo. Lesión nodular ecogénica localizada sobre la fascia muscular de morfología redondeada que presenta una rama aferente y otra eferente. Patrón 4.



Figura VI.5: Imagen ecográfica del Neurofibroma subcutáneo difuso. Representado por el Patrón 5. Lesión dermo-hipodérmica hipoeoica, heterogénea de límites mal definidos, puntos hiperecogénicos y proyecciones.

Los artefactos pueden estar presentes en forma de refuerzo posterior y sombras acústicas laterales. La vascularización, en caso de estar presente, será periférica coincidiendo con las referencias previas (Giovagnorio et al. 1999). Esta descripción corresponde a la de los neurofibromas localizados de la clasificación ecográfica y representan al grupo de neurofibromas que plantea dudas diagnósticas con los Schwannomas (Wu et al. 2013; Kami et al. 2012). Clínicamente se definirán como neurofibromas nodulares subcutáneos (Hernández-Martín & Duat-Rodríguez 2016b) o simplemente como neurofibromas subcutáneos (Williams et al. 2009; Boyd et al. 2009). El signo de la diana se observará exclusivamente en el corte transversal de estas lesiones, motivo por el cual hemos decidido no cuantificarlo. Al ser un signo propio de un tipo concreto de neurofibroma hubiera supuesto un sesgo para el estudio de clusters. (Figura VI.4). Estas lesiones pese ser denominadas solitarias suelen acompañarse de otros nódulos o engrosamientos en el trayecto del mismo nervio adoptando una morfología polilobulada o arrosariada.

El principal diagnóstico diferencial de este tipo de lesiones lo planteamos con las adenopatías laterocervicales o inguinales, donde la ecografía ha demostrado una marcada sensibilidad (García-Martínez et al. 2015).

El quinto patrón corresponde también a lesiones subcutáneas, sin embargo, estas se perciben a edades más avanzadas, entre los 10 y los 18 años de edad como masas o tumoraciones blandas subcutáneas. Ecográficamente se localizan fundamentalmente en el tejido celular subcutáneo, aunque suelen afectar la dermis. Presentan una morfología ovalada o en banda de bordes irregulares y proyecciones, lo cual nos sugiere un comportamiento infiltrativo. Son estructuralmente heterogéneas, aunque predominantemente hipoecogénicas. Presentan característicamente la zona Grenz y puntos hiperecogénicos y en ocasiones trancos. Suelen estar vascularizadas de forma periférica o incluso podemos detectar flujo Doppler intralesional. Suelen presentar refuerzo posterior, aunque algunos de forma focal asocian sombra posterior. (Figura VI.5). Esta descripción coincide en la mayoría de los aspectos con la de los neurofibromas difusos

(Chen et al. 2007). Algunos autores han asegurado que solamente el 10% de estas lesiones se manifiestan en la NF1 (Hassell et al. 2008). Esta afirmación ha sido rebatida en estudios más recientes (Chen et al. 2007).

Desde el punto de vista clínico resulta complejo encuadrarlas en la mayoría de clasificaciones. Si bien en la clasificación de Hernández-Martín se ajusta a la descripción de los neurofibromas subcutáneos difusos.(Hernández-Martín & Duat-Rodríguez 2016b), en la de Williams et al. correspondería a la descripción de los neurofibromas cutáneos difusos (Williams et al. 2009). En ausencia de signos pigmentarios el diagnóstico diferencial debe plantearse fundamentalmente con los lipomas y anomalías vasculares subcutáneas.

El patrón 6 corresponde a lesiones que se ecografiaron desde los primeros años de vida como MCCL atípicas que presentan bordes irregulares o festoneados, en ocasiones asociando hipertrichosis o incluso se observó en un mechón de pelo solitario sin cambios de pigmentación subyacente. En estas lesiones se observa predominantemente en la dermis y la hipodermis un patrón parcheado o incluso en panal de abejas. Los márgenes suelen ser irregulares y mal definidos con presencia de proyecciones. La ecoestructura es muy heterogénea con áreas hipoeoicas y otras hiperecoicas. Presentan zona Grenz puntos hiperecogénicos y troncos. Por el contrario, no suelen asociar artefactos. (Figura VI.6a y 6b) Son lesiones ricamente vascularizadas tanto en el interior de los mismo como desde los márgenes con patrones de Tipo III y IV.

Estos hallazgos resultan trascendentales en el diagnóstico diferencial entre MCCL atípicas y los neurofibromas congénitos. Estas MCCL extensas congénitas con hipertrichosis suelen ser diagnosticadas clínicamente como neurofibromas plexiformes dado que muchas de estas evolucionan a masas flácidas con presencia de tumoraciones subyacentes con un tacto en “saco de gusanos” o en “bolsa de canicas”. Consideramos aventurado incluir el termino plexiforme para lesiones tan poco desarrolladas sin comprobación histopatológica a la luz de los resultados obtenidos por nosotros en el estudio histopatológico.

Pese a no definirse con exactitud en los criterios diagnósticos del NIH (National Institutes of Health 1988), debería requerirse una prueba de imagen o la demostración histopatológica de que en realidad se trata de un neurofibroma plexiforme para considerar este hallazgo como un criterio del NIH (Peltonen & Pöyhönen 2012; Hernández-Martín & Duat-Rodríguez 2016a). Esta precaución podría acarrear demoras en el diagnóstico de la NF1, por lo que consideramos que los criterios del NIH en una hipotética revisión, probablemente deberían puntualizar o matizar este aspecto.



Figura VI.6 NFP de aparición congénita como MCCL atípica, y transformación a una lesión tumoral plexiforme. a. Neurofibroma congénito en fase maculosa. c. progresión a lesión tumoral 3 años después. b y d. Nótese el cambio tan evidente del patrón ecográfico de la zona periférica maculosa (Patrón 6) respecto a la zona central tumoral (Patrón 7).

No tenemos constancia de descripciones previas sobre los hallazgos ecográficos de los neurofibromas plexiformes superficiales en estos rangos de edad. Consideramos que los hallazgos ecográficos son demasiado sutiles para establecer un pronóstico evolutivo de estas lesiones,

discriminando entre neurofibromas difusos, plexiformes o mixtos. El aspecto clínico, la edad de aparición, el carácter infiltrativo y la mala delimitación de las lesiones, así como la presencia de troncos y un aumento evidente de la vascularización corresponden con los hallazgos en RNM de los neurofibromas plexiformes superficiales (Friedrich et al. 2003), que combinan rasgos de neurofibromas difusos y neurofibromas plexiformes. También debemos considerar que un patrón incipiente en panal de abejas o grandes estructuras tronculares puede ser el precursor de un neurofibroma plexiforme nodular.

La identificación mediante ecografía de alta frecuencia de este patrón en MCCL atípicas suponen un hallazgo crucial en el diagnóstico de la NF1. La presencia de estos hallazgos ecográficos en lesiones maculosas desde los primeros meses de vida nos permitirá confirmar la sospecha diagnóstica de NF1 en niños que solamente presente MCCL ya que nos permite diferenciar entre una MCCL atípica y un neurofibroma congénito.

Además, hemos podido comprobar como la ecografía puede resultar de utilidad para seleccionar la zona donde biopsiarlas, coincidiendo con los focos hipoecoicos parcheados.

El patrón 7 corresponde a tumoraciones subcutáneas de tacto firme o blando originadas en MCCL congénitas o mechones de hipertriosis. Estas tumoraciones ocupan todas las capas cutáneas con un aspecto en panal de abejas de límites irregulares y mal definidos. Son neurofibromas estructuralmente heterogéneos, como corresponde al patrón en panal de abeja, con predominio de las áreas hipoecoicas y focos hiperecogénicos. Las proyecciones son inconstantes, así como el refuerzo posterior. Al ocupar todo el espesor cutáneo no presenta zona Grenz. Si suelen presentar puntos hiperecogénicos y estructuras que recuerdan a troncos nerviosos. El estudio Doppler suele ser positivo, tanto periférico como intralesionalmente. (Figura VI.6 c y d). Consideramos que el término plexiforme podría emplearse al observar un neto patrón en panal de abeja con ecografía, pero no clínicamente.

Clínicamente estas lesiones son identificadas como neurofibromas plexiformes nodulares (Riccardi 1989; Williams et al. 2009; Hirbe & Gutmann 2014), aunque dicho diagnóstico se basa en la presunción del resultado del estudio histopatológico.

Como comentamos anteriormente el patrón en panal de abeja es definitorio de los neurofibromas plexiformes (Gosein et al. 2013), donde el tronco hipoeoico traduce el componente neurofibromatoso celular y el estroma hiperecogénico se dispone entre los troncos.

El octavo patrón también puede manifestarse a cualquier edad, aunque se originan como MCCL congénitas, durante su evolución podemos observarlas como placas parduzcas que asocian hipertriosis o incluso como masas blandas o flácidas con o sin hipertriosis asociada.

El estudio ecográfico nos mostrará la afectación de todas las capas de la piel por una banda irregular de límites mal definidos irregulares con marcadas proyecciones y troncos en la base de la lesión. Son muy heterogéneos con áreas hipoeoicas y otras hiperecogénicas.

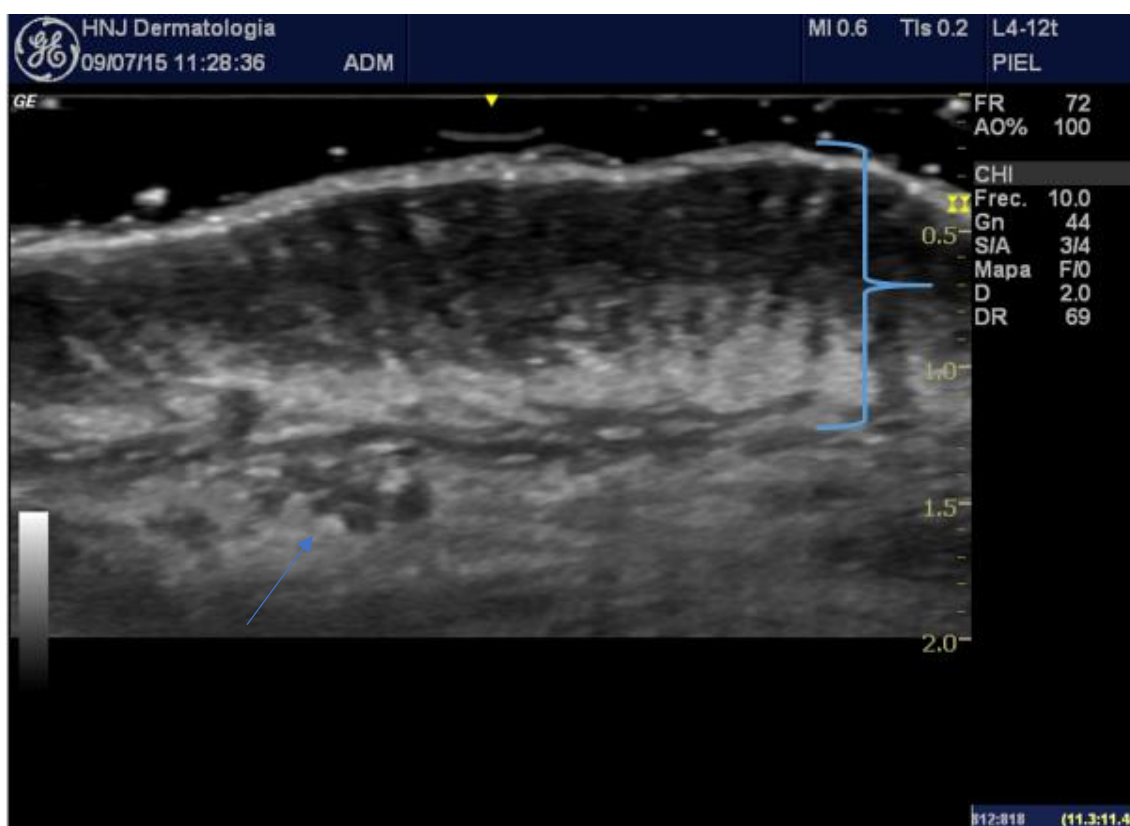


Figura VI.7. Neurofibroma plexiforme y difuso. Corresponde a Patrón 8. Gruesa banda irregular afectando a todas las capas cutáneas (corchete) y estructuras tronculares arracimadas subyacentes(flecha).

No presentan Zona Grenz al ser lesiones pancutáneas. La presencia de puntos hiperecogénicos es constante al igual que el artefacto de refuerzo posterior (Figura VI.7).

El estudio de la vascularización mediante Power Doppler suele ser representativo, tanto a nivel intralesional como en los márgenes de la tumoración.

La descripción de estas lesiones coincide con la de los neurofibromas plexiformes superficiales (Hirbe & Gutmann 2014) y con la descripción tanto clínica como ecográfica de algunos neurofibromas plexiformes difusos. Estas similitudes con el patrón 8 nos permite definirlos como neurofibromas plexiformes y difusos (Riccardi 1989; Sehgal, Srivastava, et al. 2009). Corresponden en definitiva con los neurofibromas plexiformes superficiales que suelen tener rasgos histopatológicos tanto plexiformes, como difusos, tal y como se desprende en el estudio de O'Keefe (O'Keefe et al. 2005). Debemos recordar que el diagnóstico diferencial de estas lesiones debe plantearse siempre con los TMVNP con los que guardan similitudes ecográficas como la heterogeneidad, la vascularización aumentada y el patrón infiltrativo.

El patrón número 9 corresponde a tumoraciones más profundas, que se evidencian a cualquier edad. Son lesiones subfasciales con un aspecto multilobulado de límites regulares (Figura VI.8). El empleo de sondas de alta frecuencia conlleva que no podamos estudiar correctamente los márgenes profundos de estas lesiones, dada la menor capacidad de penetración de las ondas de alta frecuencia.

Son lesiones hipoecoicas y homogéneas. No suelen presentar proyecciones, puntos hiperecogénicos, ni artefactos, aunque la presencia de troncos es habitual. La zona Grenz no es valorable al no afectar la dermis y el estudio Doppler puede ser positivo periféricamente.

Estas lesiones profundas corresponden habitualmente a neurofibromas internos o espinales que al desarrollarse pueden hacerse evidentes a la palpación. Para el correcto diagnóstico y extensión de estos tumores se requiere de estudio mediante RNM. El patrón histológico de estas lesiones suele ser plexiforme (Boyd et al. 2009). La denominación más

acertada para estas lesiones a la espera de otras pruebas de imagen confirmatorias debería ceñirse al de los Neurofibromas profundos (Hernández-Martín & Duat-Rodríguez 2016b). Ecográficamente si se aprecia un patrón nodular se denominaría neurofibroma plexiforme nodular.

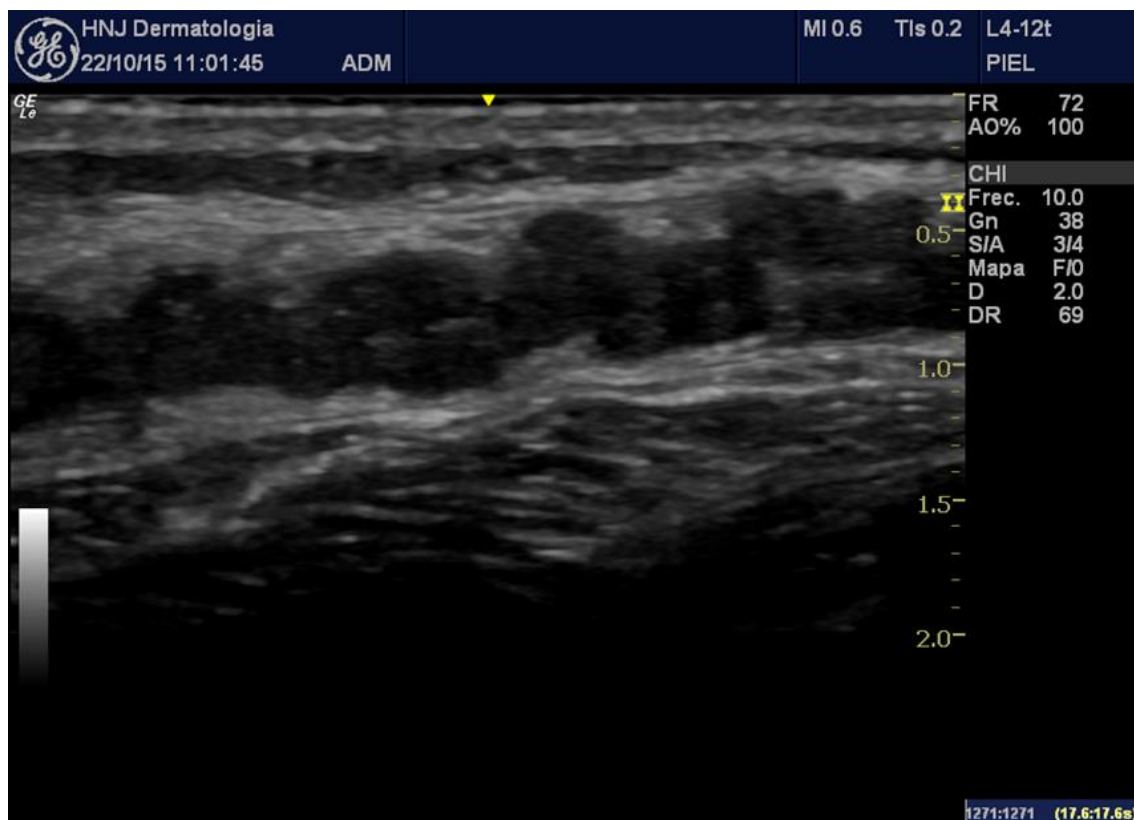


Figura VI.8. Neurofibroma plexiforme profundo. Neurofibroma espinal. Corresponde al Patrón 9

Del estudio de clusters también se desprende que hallazgos como los puntos hiperecogénicos o las proyecciones se asocian más a formas difusas de neurofibroma, asimismo el patrón en panal de abeja y la presencia de numerosos troncos son muy sugestivos de las formas plexiformes. La señal Doppler intralesional solamente se ha apreciado en algunos grupos de neurofibromas, predominantemente en formas difusas, mientras que es periférica en formas nodulares. Este dato deberá considerarse como hallazgo fundamental en el diagnóstico diferencial con los TMVNP y de cara a la clasificación de los neurofibromas.

A partir de esta caracterización clínica y ecográfica de los patrones en el estudio de clusters, consideramos necesario establecer una nueva clasificación de los neurofibromas que facilite su comprensión, la comunicación entre diferentes especialistas y que suponga fundamentalmente una herramienta útil en el diagnóstico (Tabla VI.1).

Tabla VI.1. Clasificación clínico ecográfica de los neurofibromas en la NF1 en la edad pediátrica surgida del estudio de Clusters

Clasificación Clínicoecográfica de los neurofibromas en la edad pediátrica	
A. Superficiales	
○ Neurofibromas cutáneos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ “Nf Cutáneo” clásico: Pápula sutil o nódulo sésil, tacto blando color piel normal (Patrón 1) ▪ “Nf[¥] Rojo azulado”: lesión maculosa azulada de tacto blando (Cutáneos Difusos) (Patrón 2) ▪ “NF[¥] Pseudoatrófico”, Mácula de aspecto atrófico (Patrón 3)
○ Neurofibromas subcutáneos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ “Nf Nodular subcutáneo” Nódulo firme subcutáneo siguiendo trayecto nervio (Patrón 4) ▪ “NF Subcutáneo difuso”: Masas blandas subcutáneas o placas blandas (Patrón 5)
○ Neurofibromas Congénitos*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ “Nf superficial congénito”. MCCL atípica congénita +/- Hipertriosis (Patrón 6) ** ▪ “Nf Plexiforme Nodular”. Lesión tumoral subyacente a MCCL atípica (Patrón 7) ▪ “Nf Plexiforme y Difuso” Lesión tumoral o placa +/- hipertriosis (Patrón 8)
B. Profundos (Patrón 9)	
Lesiones subfasciales. Neurofibromas internos o espinales.	

*Nf: neurofibroma. *Los neurofibromas congénitos corresponden a los neurofibromas comúnmente denominados como plexiformes superficiales. Se caracterizan por manifestarse como MCCL atípicas durante las primeras semanas o meses de vida. Preferimos no incluir el término plexiforme en este momento evolutivo dados nuestros resultados en el estudio patológico a excepción de aquellos en los que se observe un patrón de troncos hipoecoicos entrelazados o en panal de abejas que demuestre el patrón plexiforme. **Los neurofibromas superficiales congénitos también podrían encuadrarse entre los neurofibromas cutáneos, dado que su manifestación es fundamentalmente dérmica. ¥: Consideramos que la denominación adecuada para las manchas rojo azuladas y pseudoatróficas debería ser neurofibroma y no mancha.*

Esta clasificación parte de la publicada por Hernández Martín y Duat en 2016, en la cual se diferencia entre lesiones superficiales, si afectan a cualquiera de las capas cutáneas, y profundas en referencia a las lesiones subfasciales o internas no reconocibles durante la inspección (Hernández-Martín & Duat-Rodríguez 2016b).

El índice de concordancia kappa obtenido por nuestros evaluadores con esta clasificación basada en los patrones fue muy alto (0,82). Una variabilidad interobservador tan baja, demuestra la elevada potencia estadística de este estudio, especialmente si consideramos los diferentes rangos de especialización de los evaluadores.

La única referencia previa a la concordancia interobservador ecográfica referente a los neurofibromas procede de un estudio de 397 tumoraciones de tejidos blandos. Entre las diferentes tumoraciones se recogieron 24 neurofibromas localizados, siendo la correlación interobservador del 90,9% y por lo tanto muy buena. La correlación fue la más elevada de toda la serie. Sin embargo, este estudio solamente hace referencia a la correlación de un subtipo de neurofibroma (Wu et al. 2013). En nuestro estudio destacan los patrones 4 y 9 que hacen referencia a los neurofibromas nodulares subcutáneos y a los neurofibromas profundos respectivamente, para los cuales no se registró ningún error de identificación y por lo tanto el nivel de concordancia fue del 100%. La localización en capas más profundas y neta delimitación en relación con la fascia profunda facilita el reconocimiento de estas lesiones.

Por el contrario, la mayoría de los errores se registraron en los patrones 5 y 8, hecho comprensible dadas las similitudes tanto clínicas como ecográficas entre ambos patrones correspondientes a lesiones difusas. Destacar que el aspecto ecográfico de ambas lesiones es de tumoraciones dermohipodérmicas heterogéneas de límites difusos, diferenciándose entre ellas principalmente porque las lesiones correspondientes al patrón 8 afectan a la totalidad de la dermis y porque se objetivan desde los primeros años de vida. No es casual que precisamente sean estas lesiones a su vez las que más dificultades en el diagnóstico clínico generan (Barbarot et al. 2007).

Clínicamente la correlación interobservador a partir del estudio de imágenes clínicas es muy pobre en los neurofibromas difusos y subcutáneos. (Barbarot et al. 2007). En este sentido destacaríamos también que la evaluación ecográfica aislada fue superior a la clinicoecográfica. Este hecho pone de manifiesto que las similitudes clínicas entre los diferentes tipos de neurofibroma pueden plantearnos dificultades diagnósticas. Otros autores estiman que el nivel de

concordancia de la valoración clínica por parte de expertos en NF1 era baja o muy baja para aproximadamente el 45% de las exploraciones (Barbarot et al. 2007). Los autores relacionaban la falta de concordancia con la variabilidad de la terminología y de las clasificaciones empleadas para definir a los neurofibromas. De ahí la importancia de estandarizar la denominación y clasificación de los neurofibromas empleando la ecografía como herramienta de exploración objetiva.

Entre otras aplicaciones la ecografía destaca por su empleo como herramienta de control evolutivo. La técnica más empleada para el seguimiento de neurofibromas plexiformes ante la posibilidad de transformación en un TMVNP es la RNM (Friedrich et al. 2005; Salamon et al. 2015). Algunos autores sugieren que la ecografía Doppler también puede resultar de utilidad en el seguimiento de estos tumores (Sehgal, Sharma, et al. 2009). A diferencia de los neurofibromas los TMVNP se presentan ecográficamente como masas inhomogéneas hipoeoicas conectadas con un nervio periférico. Algunas presentan una pseudocápsula formada por elementos engrosados irregulares de la periferia hiperecogénica de la vaina nerviosa. Tienden a presentar focos de necrosis de aspecto quístico y calcificaciones. Destacando la repercusión sobre el tejido circundante (Gruber et al. 2007). En ninguno de nuestros pacientes se registró ningún TMVNP a la conclusión del estudio.

Pese a ello, ninguna de las series publicadas hasta la fecha incluye el seguimiento ecográfico de los neurofibromas desde la edad infantil hasta la edad adulta. En nuestra serie realizamos al menos un control ecográfico en 26 de estas lesiones. Puesto que el seguimiento habitual de los pacientes pediátricos en el HIUNJ suele ser anual y que el periodo de estudio solamente comprendía 18 meses no se realizó seguimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio. Cabría destacar que, durante el seguimiento, solamente una de las lesiones experimentó cambios considerables que nos obligaran a modificar el seguimiento o manejo clínico.

Sin embargo, en el 33% de los neurofibromas valorados se observó algún cambio morfológico o ecoestructural, aunque sin implicaciones diagnósticas o pronósticas en la gran

mayoría de ellos. Si bien podemos afirmar que la ecografía de alta frecuencia es una prueba de elevada sensibilidad que permite apreciar cambios madurativos sutiles en los neurofibromas, dichos hallazgos no conllevan un cambio en el manejo de los mismos.

En ese caso la identificación de determinados rasgos clínicos y ecográficos de los neurofibromas nos permitiría clasificarlos desde los primeros años de vida. Sin embargo, la duración del estudio no nos permite descartar que las lesiones puedan transformarse o madurar a lo largo de la pubertad o la adolescencia. Para poder confirmar esta sospecha se requiere otro tipo de diseño de estudio. Se requerirán nuevos trabajos prospectivos de mayor duración que permitan definir el patrón evolutivo y el ritmo de crecimiento de estas lesiones a largo plazo.

Por su elevada sensibilidad consideramos también que la ecografía Doppler, al igual que la RNM, también puede suponer una potente herramienta en el control y seguimiento evolutivo del tamaño y espesor de los neurofibromas en ensayos clínicos terapéuticos. También se ha demostrado su eficacia como técnica de delimitación tumoral intraoperatoria (Pedro et al. 2015).

Por tanto, consideramos que el presente trabajo sustenta una sólida base sobre la que podremos construir nuevos estudios al haber definido los rasgos diferenciales de los neurofibromas en la edad pediátrica.

Entre las principales limitaciones de nuestro estudio ecográfico de los neurofibromas destacamos que no hemos confirmado los diagnósticos histopatológicamente de todas las lesiones. Sin embargo, el propio diseño del estudio permite confirmar que todos los pacientes diagnosticados mediante ecografía tenían un diagnóstico previo de NF1 confirmado, lo cual reduce significativamente la posibilidad de que estas lesiones hayan sido diagnosticadas erróneamente.

Además de los criterios que se manifiestan en la piel, también hemos analizado nuestros resultados en relación a los 4 criterios extracutáneos.

La prevalencia de los nódulos de Lisch y las alteraciones óseas en nuestros pacientes no difiere de la registrada previamente en la literatura (Rommel et al. 2016; Stevenson et al. 2013; Boulanger & Larbrisseau 2005; Huson et al. 1988). Por el contrario, la frecuencia de GVO y de pacientes con antecedentes familiares no coincide con los resultados de otras series.

Consideramos que la elevada prevalencia de GVO observada en nuestra serie (25,93%), comparada con los datos previamente publicados (5-15%) (Mentzel et al. 2005; Blanchard et al. 2016) se justifica por el empleo de la RNM en pacientes asintomáticos con criterios cutáneos de NF1 a partir de los 2 años de vida. La incidencia de los GVO aumenta de forma progresiva entre los 2 y los 8 años de edad para posteriormente involucionar sin tratamiento. La mayoría de los GVO se detectan en pacientes asintomáticos (Blanchard et al. 2016), sin embargo el empleo de la RNM como método de screening en pacientes pediátricos asintomáticos genera controversia (Listernick et al. 2007; Blanchard et al. 2016).

Por otra parte, solamente un 25% de nuestros pacientes presentaban antecedentes familiares de la enfermedad, a diferencia de la mayoría de las series donde aproximadamente el 50% de los casos son familiares (Boulanger & Larbrisseau 2005). Consideramos este hecho un sesgo de selección, ya que muchos de los pacientes que acuden al HIUNJ son casos dudosos sin antecedentes familiares. Es probable que los pacientes conscientes de su enfermedad y por consiguiente de la de sus hijos no consultan en unidades especializadas en ausencia de comorbilidades. En última instancia, pero no menos importante, consideramos que la menor incidencia de casos familiares pueda deberse al fruto del consejo genético y al empleo de las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (Merker et al. 2015).

Los avances técnicos en el diagnóstico molecular de la NF1 nos permiten confirmar el diagnóstico en casos dudosos o atípicos de la enfermedad. En la actualidad estas técnicas no se emplean de rutina en casos de sospecha. El gran tamaño del gen de la NF1, la ausencia de puntos calientes donde sea frecuente localizar mutaciones, la presencia de pseudogenes y la amplia variedad de posibles mecanismos de mutación dificultan y encarecen la detección de mutaciones en la NF1 (Valero et al. 2011).

Las mutaciones encontradas en nuestros pacientes se distribuyeron a lo largo de todo el gen *NF1*, afectando predominantemente a las regiones exónicas. La mayoría fueron de tipo frameshift y nonsense, hallazgos que reproducen los resultados referidos con anterioridad por otros autores (Ars et al. 2003; Rasmussen & Friedman 2000; Duat-Rodríguez et al. 2015). En los dos casos que registramos un estudio negativo exclusivamente se había empleado la detección de marcadores polimorfos, técnica que no permite descartar la existencia de mutaciones (Valero et al. 2011).

En la mayoría de los casos la detección de una mutación carece de valor pronóstico, aunque ocasionalmente puede establecerse una relación genotipo-fenotipo (Castle et al. 2003). Se considera que los pacientes afectados por deleciones completas del gen NF1 se caracterizaron por presentar formas más graves de NF1 (Peltonen & Pöyhönen 2012). De los 5 pacientes afectados por deleciones en nuestra serie destacamos que 4 presentaron dificultades generalizadas del aprendizaje, aunque solamente 2 de ellos presentaron formas graves de la enfermedad con múltiples NFP o neurofibromas internos.

Paradójicamente la detección de la mutación causante de la patología en la actualidad continúa sin reconocerse entre los criterios diagnósticos de la enfermedad (Tadini et al. 2014). Por lo tanto, ante un diagnóstico de sospecha de NF1 la mayoría de los facultativos se decantan por el seguimiento clínico del paciente. Esta espera puede ser angustiosa para los progenitores y puede retrasar la detección de complicaciones (Cnossen et al. 1997).

Conscientes de las cualidades y defectos del diagnóstico de la NF1 basado en los criterios del NIH desde numerosos centros de investigación se sugiere que los criterios diagnósticos del NIH han quedado obsoletos y deberían actualizarse o adaptarse para permitir el diagnóstico en los primeros años de vida (Tadini et al. 2014; Spritz et al. 2004; Stevens et al. 2012; DeBella, Szudek, et al. 2000; Milani et al. 2015).

Partiendo de estas premisas hemos tratado de perfeccionar la caracterización de las principales manifestaciones cutáneas de la NF1 no consideradas criterios por el NIH, algunas de las cuales podremos reconocerlas desde los primeros años de vida y que por lo tanto nos permitan confirmar este diagnóstico a edades más tempranas.

En la actualidad se ha puesto de manifiesto que los NA representan un hallazgo muy frecuente en la NF1. Al tratarse de un estudio prospectivo y fruto de la experiencia acumulada en la búsqueda y reconocimiento de estas lesiones, la prevalencia de NA en nuestra serie actual asciende al 75,96%, superando incluso nuestro propios resultados publicados en 2015 (Hernández-Martín et al. 2015). Se demuestra por tanto la importancia de la búsqueda activa de los NA, puesto que pueden pasar desapercibidos en el examen físico de rutina. Para detectarlos, recomendamos preguntar rutinariamente a los padres si han visto lesiones blanquecinas transitorias durante el baño, los procesos febriles, el llanto o el ejercicio, y frotar enérgicamente el área preesternal y la espalda de los bebés y niños pequeños para resaltar las lesiones.

Aunque se considera una lesión congénita (Ahkami & Schwartz 1999) no se conoce con exactitud la edad de aparición de los mismos. En nuestra serie se identificaron numerosos NA en menores de 2 años de edad. Aunque la mayoría de los progenitores desconocen el momento exacto de aparición del NA, algunos padres recordaban haberlos observado durante los primeros días de vida.

Las principales publicaciones sobre los NA en la NF1 hacen referencia a la población pediátrica (Vaassen & Rosenbaum 2016; Hernández-Martín et al. 2015; Marque et al. 2013),

hecho por el cual desconocemos la prevalencia real de los NA en pacientes adultos. Algunos autores han sugerido que los NA pueden camuflarse al surgir otros estigmas de la enfermedad de aparición más tardía (Vaassen & Rosenbaum 2016). La regresión de los NA también ha sido descrita (Ferrari et al. 2014). Aunque en nuestra serie solamente hemos constatado un caso de regresión de un NA. Nuestros propios datos evidencian que la prevalencia de los NA es proporcionalmente mayor en los pacientes incluidos en el grupo etario de menores de 2 años (86%) respecto al de los mayores de 8 años (73%). Esta circunstancia es un hecho contrastado en otros rasgos clínicos de la NF1 como los GVO y las hiperseñales de la RNM (Mentzel et al. 2005; Jiménez Caballero et al. 2013).

La localización, morfología y tamaño no serán objeto de discusión puesto que los resultados no difieren de los publicados en 2015 (Hernández-Martín et al. 2015).

En algunos estudios se ha sugerido que la detección de NA en pacientes con MCCL y/o efélides sin diagnóstico definitivo de NF1 apoyaría firmemente el diagnóstico de NF1 y por tanto debería ser considerado un criterio diagnóstico de la enfermedad (Tadini et al. 2013; Marque et al. 2013; Hernández-Martín et al. 2015). Nuestros resultados demuestran que la totalidad de los niños afectados por los criterios pigmentarios cutáneos y NA (22/108), fueron posteriormente diagnosticados de NF1 (VPP teórico: 100%) y que la presencia de NA podrían haber anticipado el diagnóstico en caso de considerarlos como criterio, incluso antes de la aparición de las efélides axilares o inguinales.

El elevado VPP (98,80%; IC 98,8 - 99,94%), y VPN (83,95%; 77,18% - 89,07%). nos confirman la importancia de la identificación de NA en pacientes con sospecha de NF1. Asimismo, ante la observación de uno o múltiples NA en cualquier paciente pediátrico recomendamos la inspección del niño en busca de otros signos de NF1, dada la especificidad de los NA para el diagnóstico de la NF1 (99,27 %; IC 99,27 - 99,96%).

Para nuestro conocimiento en la actualidad no se han descrito casos de NA en relación a otras rasopatías en series amplias o revisiones (Brems et al. 2012; Roberts et al. 2013). Se requieren por tanto nuevos estudios prospectivos en el resto de patologías de la vía RAS con el fin de esclarecer si los NA son hallazgos específicos de la NF1 o si se presentan en otras rasopatías como el SLG, o el síndrome de Noonan con una prevalencia relevante.

La fisiopatogenia de los NA no ha sido confirmada por el momento. Algunos autores sugieren una ausencia de respuesta focal a la acción de las catecolaminas (Fleisher & Zeligman 1969), a un incremento del estímulo α adrenérgico (Vaassen & Rosenbaum 2016) o al exceso de proliferación de músculo liso (Kaas et al. 2013).

Lejos de poder justificar el mecanismo patogénico, hemos observado NA en torno a algunos neurofibromas o en colisión con ellos. En el estudio ecográfico de estos neurofibromas, hemos apreciado un vaso de aspecto ingurgitado y trayecto vertical a nivel de hipodermis coincidiendo con la zona central de estos NA. Aunque este fenómeno puede deberse a una colisión casual entre dos lesiones frecuentes en la NF1 también debemos considerar que se han descrito NA secundarios a daño neural (Cho et al. 2012). Este hallazgo nos invita a plantear una posible relación entre estos NA y el infiltrado tumoral perivascular presente en los neurofibromas.

Consideramos que la ecografía puede emplearse en el futuro para profundizar en el conocimiento de la patogenia de los NA. Esta técnica nos permitirá plantear nuevos estudios histopatológicos y moleculares dirigidos al tramo del vaso donde se produce la vasoconstricción mantenida.

La elevada frecuencia, VPP y especificidad de los NA sustentan la consideración de los NA como criterio diagnóstico de la NF1 (Vaassen & Rosenbaum 2016; Marque et al. 2013; Hernández-Martín et al. 2015). Además, la temprana edad de aparición de los NA facilitaría el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Aunque de menor prevalencia que los NA, los XGJ también son considerados lesiones frecuentes en los niños afectados por la NF1.

La frecuencia de los XGJ en los pacientes pediátricos varía significativamente en las diferentes publicaciones sobre NF1, oscilando entre el 3,9 y el 37,5% de los niños (Sbidian et al. 2012; Duat-Rodríguez et al. 2015; Ferrari et al. 2014; Fenot et al. 2014). Nuestros resultados analizados retrospectivamente muestran una prevalencia del 12,04%, mientras que si incluyéramos solamente los datos prospectivos la prevalencia caería al 5,56%. Estas diferencias se deben al carácter autorresolutivo de los XGJ. (Marque et al. 2013).

En nuestra serie el 80% de los XGJ se registraron durante los 2 primeros años de vida y desaparecían al cabo de 1 o 2 años, siendo infrecuente observarlos en paciente mayores de 5 años.

Nuestros resultados referentes a localización, morfología y tamaño no serán objeto de discusión puesto que coinciden con los previamente publicados (Fenot et al. 2014; Ferrari et al. 2014; Huson et al. 1988).

Destacaríamos la existencia de una diferencia significativa en la distribución por sexos, siendo predominante la presencia de los XGJ en niñas. Este hecho no se ha reflejado previamente en la literatura y desconocemos la implicación del mismo.

En algunos estudios se apuntaba que la presencia de XGJ eleva considerablemente el riesgo de desarrollar leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) en estos pacientes (Cooper et al. 1984; Zvulunov et al. 1995). En la actualidad dicha asociación es muy controvertida al no haberse detectado un aumento de incidencia de neoplasias hematológicas en una amplia cohorte de pacientes (Varan et al. 2016). En esa misma línea podemos afirmar que ninguno de nuestros pacientes ha sido diagnosticado de leucemia o de otra neoplasia hematológica a la finalización del estudio. En la actualidad la mayoría de los autores defienden que la sospecha de leucemia en un paciente con NF1 que desarrolla XGJ debería estar dirigida por la sintomatología clínica y la exploración física. De esta manera, exclusivamente serían evaluados por hemato oncólogos

pediátricos los niños con NF1 y XGJ que presenten síntomas como palidez, sangrado, tos, fiebre de origen desconocido, y hepatoesplenomegalia (Jans et al. 2015). Paralelamente otros autores insisten en monitorizar a los pacientes con XGJ dada la agresividad y mal pronóstico de la LMMJ (Paulus et al. 2017). Consideramos necesario profundizar en el conocimiento de la relación fisiopatológica de ambas entidades antes de consensuar recomendaciones concretas.

Al igual que sucede con los NA, algunos autores consideran que los XGJ deben ser incluidos entre los criterios diagnósticos de la NF1 por su elevada especificidad y VPP (Tadini et al. 2014; Ferrari et al. 2014). Algunos incluso cifran en 13 meses el adelanto en el diagnóstico de la NF1 si los XGJ se considerasen un criterio (Fenot et al. 2014).

El elevado VPP (92,86%, IC 64,17, - 99,63%), y la especificidad de los XGJ para la NF1 (99,27 %; IC 99,27 - 99,96%) nos recuerda la importancia de su identificación en pacientes con sospecha de NF1. Sin embargo, dada la baja sensibilidad (12,04%; IC 6,82 -20,05%) y VPN (58,87%; IC 52,22 - 65,23%) de los XGJ, su ausencia no descarta en absoluto el diagnóstico de la NF1 en pacientes pediátricos.

Aunque la NF1 es un trastorno caracterizado por la hiperpigmentación, destacaríamos la frecuencia tan elevada de máculas hipopigmentadas registrados en nuestra serie (13,9%). Justificamos esta prevalencia tan elevada porque la búsqueda activa de NA nos ha permitido identificar estas lesiones que no se acentúan con la fricción. Para nuestro conocimiento esta es la serie más amplia descrita de hipomelanosis circunscritas congénitas en la NF1.

Tanto el tamaño, como la localización y la morfología de estas lesiones coincide con las lesiones descritas por Riccardi (Riccardi 1987). Solamente en una lesión palpamos una tumoración subyacente asociada compatible con un neurofibroma similar a los descritos por Khandpur (Khandpur et al. 2004). En ninguno de nuestros pacientes se observaron signos de poliosis, ni de leucotriquia (Kwon et al. 2005; Koplon & Shapiro 1968).

Las similitudes clínicas de las máculas hipopigmentadas de morfología ovalada con las manchas en hoja de fresno o lanceoladas de la ET resultan evidentes. Aunque de forma excepcional, la asociación de NF1 y ET en un mismo paciente ha sido publicada con anterioridad (Theofanopoulou et al. 2011; Janeiro et al. 2008; Samanta et al. 2016), por lo que la observación de estas máculas hipocromas nos obligará a descartar la presencia de otros signos de ET tanto en el paciente, como en los familiares. Destacamos que ninguno de nuestros pacientes afectados por manchas hipocromas, ni sus familiares presentaron otros signos sugestivos de ET.

Desconocemos el mecanismo fisiopatológico por el cual se producen estas máculas hipocromas en la NF1. Se requieren nuevos estudios tisulares y moleculares que permitan identificar el mecanismo patogénico que da lugar a esta hipopigmentación localizada antes de poder establecer una relación causal entre ambos procesos.

En el estudio de casos y controles hemos comprobado como la prevalencia de los, NA, los XGJ es evidentemente más alta entre los pacientes diagnosticados de NF1. Se demuestra, por lo tanto, que la asociación estadísticamente significativa entre estos hallazgos cutáneos y la NF1 en la población pediátrica ($p < 0,001$) no es debida al azar.

En el grupo control observamos la presencia de máculas hipopigmentadas en un porcentaje considerablemente más alto (4,38%) del reflejado en la literatura (0,4-0,7%) (Baselga 2012), pese a ello ha quedado demostrada la asociación estadísticamente significativa entre las máculas hipopigmentadas y la NF1 ($p 0,008$).

Entre los objetivos de esta tesis doctoral no se incluyeron los hallazgos dermatológicos que carecen de transcendencia en el diagnóstico de la enfermedad. Pese a ello, nos gustaría resaltar las diferencias estadísticamente significativas referentes al fototipo y al prurito generalizado en pacientes sin antecedentes de DA entre el grupo de pacientes y el de los controles, resultado que nos ha permitido confirmar las observaciones de los autores que aseveraban que los pacientes con

NF1 presentan fototipos más oscuros y padecen de prurito generalizado con mayor frecuencia (Boyd et al. 2009).

Por el contrario, no hemos podido confirmar el papel de los tumores glómicos en el diagnóstico de la NF1. En nuestros pacientes no hemos objetivado ningún tumor glómico. Su baja frecuencia en pacientes pediátricos reduce su papel como criterio diagnóstico, aunque su detección motivará la búsqueda de otros rasgos de NF1 (Kumar et al. 2014; Harrison et al. 2013).

La prevalencia de otras patologías cutáneas como anomalías vasculares, DA o nevus atípicos fueron significativamente más elevadas en el grupo de controles debido a un sesgo de selección, puesto que son motivos de consulta muy frecuentes en un Servicio de dermatología pediátrica.

La prevalencia de otros hallazgos o patologías extracutáneas referidas en el apartado de resultados tampoco serán objeto de discusión al no constituir un objetivo del presente trabajo.

Solamente queremos destacar el elevado número de pacientes que presentaron señales hiperintensas en la RNM cerebral. En el grupo de pacientes de edades comprendidas entre los 2 y los 8 años observamos estas áreas de vacuolización mielínica en la totalidad de los pacientes. Estos resultados coinciden con los observados en la mayoría de series pediátricas (Lopes Ferraz Filho et al. 2008; DeBella, Poskitt, et al. 2000). Para numerosos autores, entre los que nos incluimos, estas áreas de vacuolización mielínica también podrían considerarse un criterio diagnósticos de la enfermedad (Lopes Ferraz Filho et al. 2008). Sin embargo, la necesidad de sedación para realizar la prueba en niños pequeños, el coste de la misma y el carácter transitorio de las señales hiperintensas reduce la rentabilidad de la RNM como herramienta diagnóstica de la NF1.

Una vez analizados nuestros resultados consideramos probado que la exploración clínica minuciosa complementada por el estudio ecográfico nos permitirá diagnosticar con mayor precisión y a edades más tempranas la NF1.

A la luz de los resultados obtenidos en este estudio consideramos fundamental reconocer las limitaciones, reinterpretar y adaptar el diagnóstico basado en los criterios diagnósticos establecidos en 1987 por el NIH en función de la edad del paciente (National Institutes of Health 1988; DeBella, Szudek, et al. 2000).

.

VI. CONCLUSIONES

1. El empleo de la ecografía de alta frecuencia nos ha permitido definir, mediante un estudio de Clusters, 9 patrones clínico ecográficos de los neurofibromas presentes en niños diagnosticados de Neurofibromatosis tipo 1.
2. La clasificación clínico ecográfica propuesta supone un importante avance en la caracterización de los neurofibromas en la edad pediátrica. Su validez se sustenta en un elevado índice de concordancia interobservador kappa (0,82), considerándose la fuerza de la concordancia muy buena desde un punto de vista estadístico.
3. La robustez de los resultados obtenidos apoya el empleo rutinario de la ecografía en la valoración de la Neurofibromatosis tipo 1 durante la edad pediátrica.
4. La prevalencia de lesiones cutáneas como los nevus anémicos y los xantogranulomas juveniles, actualmente no considerados criterios diagnósticos formales, es significativamente más elevada en los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 que en la población general.
5. El elevado valor predictivo positivo de los nevus anémicos y los xantogranulomas juveniles en niños con manchas café con leche menores de 2 años apoya su inclusión como criterios diagnósticos en una necesaria revisión de los criterios del NIH.
6. Finalmente, dada la relevancia de las manifestaciones cutáneas en el diagnóstico precoz de la Neurofibromatosis tipo 1 en la población pediátrica, consideramos esencial involucrar al dermatólogo en el seguimiento multidisciplinar de la enfermedad en este grupo de edad.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Abeliovich, D. et al., 1995. Familial cafe au lait spots: a variant of neurofibromatosis type 1. *Journal of Medical Genetics*, 32(12), pp.985–6.
- Ahkami, R.N. & Schwartz, R.A., 1999. Nevus anemicus. *Dermatology*, 198(4), pp.327–329.
- Aldrovandi, U., 1642. Monstrorum Historia cum Paralipomenis Historiae Omnium Animalium. Bononiae: Typis Nicolai Tibaldini. , p.585–587.
- Allanson, J.E. et al., 1991. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? *Journal of medical genetics*, 28(11), pp.752–6.
- Allouche, J. et al., 2015. In vitro modeling of hyperpigmentation associated to neurofibromatosis type 1 using melanocytes derived from human embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(29), pp.9034–9039.
- Alvarez-Franco, M. et al., 1991. Macromelanosomes as morphologic markers in childhood neurofibromatosis. *Pediatric Dermatology*, 8(1), pp.91–93.
- Ambardekar, A.P., Ganesh, A. & Schwartz, A.J., 2012. The Value of Ultrasound in the Safe Care of a Patient with Neurofibromatosis. *Anesthesiology*, (5), p.1.
- Bin Amer, Y. & Al-khenaizan, S., 2007. Fatal malignant melanoma in a child with neurofibromatosis type 1. *International Journal of Dermatology*, 46(9), pp.967–970.
- Angelo, C. et al., 2001. Association of piebaldism and neurofibromatosis type 1 in a girl. *Pediatric Dermatology*, 18(6), pp.490–493.
- Anghileri, M. et al., 2006. Malignant peripheral nerve sheath tumors: Prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*, 107(5), pp.1065–1074.
- Antônio, J.R., Goloni-Bertollo, E.M. & Trídico, L.A., 2013. Neurofibromatose: Histórico cronológico e aspectos atuais. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88(3), pp.329–43.
- Ars, E. et al., 2003. Recurrent mutations in the NF1 gene are common among neurofibromatosis type 1 patients. *Journal of medical genetics*, 40(6), p.e82.
- Avery, R.A. et al., 2017. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology*, 124(1), pp.123–132.
- Barajas-Gamboa, J.S. & Flórez-Salamanca, L., 2009. Solitary neurofibroma in the abdominal wall of a patient without neurofibromatosis: case report. *Biomedica*, 29(4), pp.501–505.
- Barbarot, S. et al., 2007. Cutaneous lesions in neurofibromatosis 1: Confused terminology. *British Journal of Dermatology*, 157(1), pp.183–184.
- Barker, D. et al., 1987. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science (New York, N.Y.)*, 236(4805), pp.1100–1102.
- Barringer, C.B. et al., 2006. Multiple malignant melanomas in association with neurofibromatosis type 1. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 59(12), pp.1359–1362.
- Baselga, E., 2012. Disorders of hypopigmentation. In L. A. Schachner & R. C. Hansen, eds. *Pediatric Dermatology*. Mosby Elsevier, pp. 719–722.

- Bearden, C.E. et al., 2016. A randomized placebo-controlled lovastatin trial for neurobehavioral function in neurofibromatosis I. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 3(4), p.n/a-n/a.
- Beattie, J.M. & Hall, A.J., 1912. Diffuse Neurofibromatosis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 5(Pathol Sect), pp.140–6.
- Bechtold, D. et al., 2012. Plexiform neurofibroma of the eye region occurring in patients without neurofibromatosis type 1. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 28(6), pp.413–415.
- Beggs, I. et al., 1998. Diffuse neurofibroma of the ankle. *Clinical Radiology*, 53(10), pp.755–759.
- Bernier, A., Larbrisseau, A. & Perreault, S., 2016. Café-au-lait Macules and Neurofibromatosis Type 1: A Review of the Literature. *Pediatric Neurology*, 60, pp.1–6.
- Bertola, D.R. et al., 2005. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: molecular evidence of the concurrence of both disorders in a patient. *American journal of medical genetics. Part A*, 136(3), pp.242–5.
- Biagi, F. et al., 2005. Unusual association of neurofibromatosis type 1 and coeliac disease in a single patient. *Funct Neurol*, 20(1), pp.33–34.
- Billiet, T. et al., 2014. Characterizing the microstructural basis of “unidentified bright objects” in neurofibromatosis type 1: A combined in vivo multicomponent T2 relaxation and multi-shell diffusion MRI analysis. *NeuroImage: Clinical*, 4, pp.649–658.
- Blanchard, G. et al., 2016. Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(2), pp.275–281.
- Boulanger, J.M. & Larbrisseau, A., 2005. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine’s experience. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 32(2), pp.225–31.
- Boyd, K.P., Korf, B.R. & Theos, A., 2009. Neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61(1), pp.1–16.
- Brasfield, R.D. & Das Gupta, T.K., 1972. Von Recklinghausen’s disease: a clinicopathological study. *Annals of surgery*, 175(1), pp.86–104.
- Brems, H. et al., 2007. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nature genetics*, 39(9), pp.1120–1126.
- Brems, H. et al., 2009. Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: Genetic, functional, and clinical evidence of a novel association. *Cancer Research*, 69(18), pp.7393–7401.
- Brems, H. et al., 2012. Review and update of SPRED1 mutations causing legius syndrome. *Human Mutation*, 33(11), pp.1538–1546.
- Brenaut, E. et al., 2016. Clinical Characteristics of Pruritus in Neurofibromatosis 1. *Acta dermatovenereologica*, 96(3), pp.398–399.
- Brunner, H.G. et al., 1993. Exclusion of the neurofibromatosis 1 locus in a family with inherited cafe-au-lait spots. *American Journal of Medical Genetics*, 46(4), pp.472–474.
- Bryan, Z.T. et al., 2015. Clinicopathologic evaluation of cardiofaciocutaneous syndrome: Overcoming the challenges of diagnosing a rare genodermatosis. *Pediatric Dermatology*, 32(1), pp.e23–e28.
- Bujaldón, A.R., 2008. LEOPARD syndrome: What are café noir spots? *Pediatric Dermatology*, 25(4),

- pp.444–448.
- Burkitt Wright, E.M. et al., 2013. Can the diagnosis of NF1 be excluded clinically? A lack of pigmentary findings in families with spinal neurofibromatosis demonstrates a limitation of clinical diagnosis. *Journal of medical genetics*, 50(9), pp.606–13.
- Burwell, R., James, N. & Johnston, D., 1982. Cafe-au-lait spots in schoolchildren. *Archives of Disease in Childhood*, 57(8), pp.631–2.
- Castle, B. et al., 2003. Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. *Journal of medical genetics*, 40, p.e109.
- Cawthon, R.M. et al., 1990. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell*, 62(1), pp.193–201.
- Chabernaude, C. et al., 2009. Thalamo-striatal T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) correlate with cognitive impairments in neurofibromatosis type 1 during childhood. *Developmental neuropsychology*, 34(6), pp.736–748.
- Chang, T., McGrae, J.D. & Hashimoto, K., 1993. Ultrastructural study of two patients with both piebaldism and neurofibromatosis 1. *Pediatric dermatology*, 10(3), pp.224–234.
- Charrow, J., Listerick, R. & Ward, K., 1993. Autosomal dominant multiple café-au-lait spots and neurofibromatosis-1: evidence of non-linkage. *American Journal of Medical Genetics*, 45(5), pp.606–608.
- Chen, W., Jia, J.-W. & Wang, J.-R., 2007. Soft tissue diffuse neurofibromas: sonographic findings. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 26(4), pp.513–8.
- Chikkannaiah, P. et al., 2016. Morphological spectrum of peripheral nerve sheath tumors: An insight into World Health Organization 2013 classification. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 7(3), p.346.
- Chiou, H.-J. et al., 2003. Peripheral Nerve Lesions: Role of High-Resolution US. *RadioGraphics*, 23(6), pp.e15–e15.
- Chiu, C.S. et al., 2009. Pseudoatrophic macules associated with neurofibromatosis-1: Brief reports. *Pediatric Dermatology*, 26(2), pp.231–232.
- Chiu, Y.E. et al., 2013. Association of Piebaldism, Multiple Café-au-lait Macules, and Intertriginous Freckling: Clinical Evidence for a Common Pathway between KIT and SPRED1. *Pediatric Dermatology*, 30(3), pp.379–382.
- Cho, S., Do, J.E. & Oh, S.H., 2012. An Acquired Anemic Patch Developed after a Cyst Excision: Is It a Variant of Nevus Anemicus? *Annals of Dermatology*, 24(1), p.84.
- Clementi, M. et al., 1999. Neurofibromatosis type 1 growth charts. *Am J Med Genet*, 87(4), pp.317–323.
- ClinicalTrials.gov, 2017. Study of Imatinib Mesylate in Neurofibromatosis Type I Patients Aged 2 to 21 With Plexiform Neurofibromas. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02177825?term=neurofibromatosis&recr=Open&rank=22>.
- Cnossen, M.H. et al., 1998. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child*, 78(5), pp.408–412.

- Cnossen, M.H. et al., 1997. Diagnostic delay in neurofibromatosis type 1. *European journal of pediatrics*, 156(6), pp.482–487.
- Cobben, J.M., Oostra, R.-J. & van Dijk, F.S., 2014. Pectus excavatum and carinatum. *European journal of medical genetics*, 57(8), pp.414–7.
- Conboy, E. et al., 2016. Paraspinal neurofibromas and hypertrophic neuropathy in Noonan syndrome with multiple lentigines. *Journal of Medical Genetics*, 53(2), pp.123–126.
- Cooper, P.H. et al., 1984. Association of juvenile xanthogranuloma with juvenile myeloid leukemia. *Archives of Dermatology*, 120(3), pp.371–375.
- Corkill, A.G. & Ross, C.F., 1969. A case of neurofibromatosis complicated by medulloblastoma, neurogenic sarcoma, and radiation-induced carcinoma of thyroid. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 32(1), pp.43–47.
- Crall, C.S. et al., 2016. Neurovascular stains in two girls with neurofibromatosis 1. *Pediatric Dermatology*, 33(2), pp.e158–e159.
- Crowe, F.W., Schull, W.J. & Neel, J. V., 1956. A Clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis. *Neurology*, 7(2), p.149.
- D'Souza, M.M. et al., 2015. 18-FDG PET / CT in an Unusual Case of Cardiac Plexiform Neurofibromatosis. *Clinical Nuclear Medicine*, 40(6), pp.529–530.
- Dagalakis, U. et al., 2014. Puberty and plexiform neurofibroma tumor growth in patients with neurofibromatosis type 1. *Journal of Pediatrics*, 164(3), pp.620–624.
- DeBella, K., Poskitt, K., et al., 2000. Use of “unidentified bright objects” on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology*, 54(8), pp.1646–51.
- DeBella, K., Szudek, J. & Friedman, J.M., 2000. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*, 105(3), pp.608–614.
- Denckla, M.B. et al., 1996. Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *American Journal of Medical Genetics*, 67(1), pp.98–102.
- DiMario, F.J. & Langshur, S., 2000. Headaches in patients with Neurofibromatosis-1. *Journal of child neurology*, 15(4), pp.235–238.
- Diociaiuti, A. et al., 2014. A Rare Case of Segmental Neurofibromatosis With Multiple Blue-Red Pseudoatrophic Plaques. *Cutis*, 94, pp.149–152.
- DiPaolo, D.P. et al., 1995. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology*, 195(3), pp.721–4.
- Doherty, S.D. et al., 2006. Segmental neurofibromatosis in association with a large congenital nevus and malignant melanoma. *Dermatology Online Journal*, 12(7).
- Dombi, E. et al., 2016. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *The New England journal of medicine*, 375(26), pp.2550–2560.
- Duarte, A.F. et al., 2010. Piebaldism and neurofibromatosis type 1: Family report. *Dermatology Online Journal*, 16(1).
- Duat-Rodríguez, A. et al., 2015. Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en

- edad pediátrica. *Anales de Pediatría*, 83(3), pp.173–182.
- Duat-Rodríguez, A. et al., 2014. Neurofibromatosis type 1 associated with moyamoya syndrome in children. *Pediatric Neurology*, 50(1), pp.96–98.
- Dunnen, J.T. Den, 2016. Sequence Variant Nomenclature. version 15.11. Available at: <http://varnomen.hgvs.org/>.
- Duong, T.A. et al., 2011. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: A cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology*, 222(3), pp.269–273.
- Durno, C.A. et al., 2015. Phenotypic and genotypic characterisation of biallelic mismatch repair deficiency (BMMR-D) syndrome. *European Journal of Cancer*, 51(8), pp.977–983.
- Echeverría-García, B., Borbujo, J. & Alfageme, F., 2014. The use of ultrasound imaging in dermatology. *Actas dermo-sifiliográficas*, 105(10), pp.887–90.
- Erb, M.H. et al., 2007. Orbitotemporal neurofibromatosis: classification and treatment. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)*, 26(4), pp.223–228.
- Erlandson, R.A. & Woodruff, J.M., 1982. Peripheral nerve sheath tumors: An electron microscopic study of 43 cases. *Cancer*, 49(2), pp.273–287.
- Evans, D.G.R. et al., 2002. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *Journal of medical genetics*, 39(5), pp.311–4.
- Evans, D.G.R. et al., 2011. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *European Journal of Human Genetics*, 19(11), pp.1187–1191.
- Evans, D.G.R., 2009. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet journal of rare diseases*, 4(1), p.16.
- Feldman, D.S., Jordan, C. & Fonseca, L., 2010. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 18(6), pp.346–357.
- Fenot, M., Stalder, J.-F. & Barbarot, S., 2014. Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(2), pp.389–390.
- Ferguson, M.J. et al., 2016. Preclinical Evidence for the Use of Sunitinib Malate in the Treatment of Plexiform Neurofibromas. *Pediatric Blood and Cancer*, 63(2), pp.206–213.
- Ferner, R.E. et al., 2007. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of medical genetics*, 44(2), pp.81–8.
- Ferrari, F. et al., 2014. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA dermatology*, 150(1), pp.42–6.
- Fetsch, J.F., Michal, M. & Miettinen, M., 2000. Pigmented (melanotic) neurofibroma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 19 lesions from 17 patients. *The American journal of surgical pathology*, 24(3), pp.331–43.
- Fitzpatrick, T.B., 1988. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. *Archives of Dermatology*, 124(6), p.869.
- Fleisher, T.L. & Zeligman, I., 1969. Nevus anemicus. *Archives of dermatology*, 100(6), pp.750–5.

- Fresquet Febrer, J.L., 2013. Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910). *Epónimos y biografías médicas*. Available at: <http://www.historiadelamedicina.org/recklinghausen.html>.
- Friedrich, R.E. et al., 2003. Growth type of plexiform neurofibromas in NF1 determined on magnetic resonance images. *Anticancer Research*, 23(2 A), pp.949–952.
- Friedrich, R.E. et al., 2005. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in neurofibromatosis type 1 (NF1): Diagnostic findings on magnetic resonance images and mutation analysis of the NF1 gene. *Anticancer Research*, 25(3 A), pp.1699–1702.
- Gallino, G. et al., 2000. Association between cutaneous melanoma and neurofibromatosis type 1: analysis of three clinical cases and review of the literature. *Tumori*, 86(1), pp.70–74.
- García-Martínez, F.J., Muñoz-Garza, F.Z. & Hernández-Martín, A., 2015. Ecografía en dermatología pediátrica. *Actas dermo-sifiliograficas*, 106 Suppl(Supl 1), pp.76–86.
- Giovagnorio, F., Andreoli, C. & De Cicco, M.L., 1999. Color Doppler sonography of focal lesions of the skin and subcutaneous tissue. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 18(2), pp.89–93.
- Gómez Moyano, E. et al., 2015. Using dermoscopy to assess diagnostic criteria of neurofibromatosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(1), pp.e17–e18.
- González-Vela, M.C. et al., 2006. Pure sclerotic neurofibroma: A neurofibroma mimicking sclerotic fibroma. *Journal of Cutaneous Pathology*, 33(1), pp.47–50.
- Gosein, M. et al., 2013. Plexiform neurofibroma of the wrist: imaging features and when to suspect malignancy. *Case Rep Radiol*, 2013, p.493752.
- Griffiths, P.D. et al., 1999. Neurofibromatosis Bright Objects in children with Neurofibromatosis Type 1 : A Proliferative Potential ? *Pediatrics*, 104(4), p.e49.
- Gruber, H. et al., 2007. High-resolution ultrasound of peripheral neurogenic tumors. *European Radiology*, 17(11), pp.2880–2888.
- Guillot, B. et al., 2001. Cutaneous malignant melanoma and neurofibromatosis type 1. *Melanoma Research*, pp.159–163.
- Gutmann, D.H. et al., 1997. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *The Journal Of The American Medical Association*, 278(1), pp.51–57.
- Harrison, B. et al., 2013. The association between glomus tumors and neurofibromatosis. *Journal of Hand Surgery*, 38(8), pp.1571–1574.
- Hassell, D.S. et al., 2008. Imaging appearance of diffuse neurofibroma. *American Journal of Roentgenology*, 190(3), pp.582–588.
- Havlovicova, M. et al., 2007. A girl with neurofibromatosis type 1, atypical autism and mosaic ring chromosome 17. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 143(1), pp.76–81.
- Hernández-Martín, A. et al., 2015. Nevus anemicus: A distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1. *Pediatric Dermatology*, 32(3), pp.342–347.
- Hernández-Martín, A. & Duat-Rodríguez, A., 2016a. Neurofibromatosis tipo 1: más que manchas café con leche, efélides y neurofibromas. Parte I. Actualización sobre los criterios dermatológicos diagnósticos

- de la enfermedad. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 107(6), p.337.
- Hernández-Martín, A. & Duat-Rodríguez, A., 2016b. Neurofibromatosis tipo 1: más que manchas café con leche, efélides y neurofibromas. Parte II. Actualización sobre otras manifestaciones cutáneas características de la enfermedad. NF1 y cáncer. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 107(6), pp.465–473.
- Hernández-Martín, A. & Torrelo, A., 2011. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 102(6), pp.402–16.
- Hersh, J.H., 2008. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. *Pediatrics*, 121(3), pp.633–642.
- Hirbe, A.C. & Gutmann, D.H., 2014. Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology*, 13(8), pp.834–843.
- Huson, S.M., Harper, P.S. & Compston, D.A.S., 1988. Von recklinghausen neurofibromatosis: A clinical and population study in south-east Wales. *Brain*, 111(6), pp.1355–1381.
- Hyman, S.L., Shores, A. & North, K.N., 2005. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 65(7), pp.1037–1044.
- Inaba, M. et al., 2001. Pigmented neurofibroma: report of two cases and literature review. *Pathology international*, 51(7), pp.565–9.
- İncecik, F. et al., 2015. Neurofibromatosis type 1 and cardiac manifestations. *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi : Türk Kardiyoloji Derneğinin yayın organıdır*, 43(8), pp.714–6.
- Irvine, A.D. & Mellerio, J.E., 2016. Hamartoneoplastic Syndromes. In Wiley, ed. *Rook's Textbook of Dermatology*. p. 80.1-80.9.
- Isaacs, H.J., 2010. Perinatal neurofibromatosis: two case reports and review of the literature. *American Journal of Perinatology*, 27(4), pp.285–292.
- Janeiro, P.C. et al., 2008. Ocurrencia simultánea de neurofibromatosis y esclerosis tuberosa, adquiridas como neomutaciones. *Revista de Neurologia*, 46(6), pp.347–350.
- Jans, S.R.R., Schomerus, E. & Bygum, A., 2015. Neurofibromatosis type 1 diagnosed in a child based on multiple juvenile xanthogranulomas and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatric Dermatology*, 32(1), pp.e29–e32.
- Jia, W.X. et al., 2015. A novel missense KIT mutation causing piebaldism in one Chinese family associated with café-au-lait macules and intertriginous freckling. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, pp.635–638.
- Jiménez Caballero, P.E. et al., 2013. Manifestaciones clínicas y neurorradiológicas en los adultos con neurofibromatosis tipo 1. *Neurologia*, 28(6), pp.361–365.
- Kaas, B. et al., 2013. Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*, 28(5), pp.561–569.
- Kami, Y.N. et al., 2012. Imaging findings of neurogenic tumours in the head and neck region. *Dentomaxillofacial Radiology*, 41(1), pp.18–23.
- Kane, J.M. et al., 2016. NCCN Guidelines Version 1.2016 Panel Members Soft Tissue Sarcoma Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures.
- Kara, M. et al., 2010. Sonographic imaging of the peripheral nerves in a patient with neurofibromatosis

- type 1. *Muscle and Nerve*, 41(6), pp.886–887.
- Karabacak, E. et al., 2014. Ultrasound imaging for neurofibromatosis: from the dermatologist's perspective. *Journal of the German Society of Dermatology*, 12(5), pp.420–2.
- Karajannis, M.A. & Ferner, R.E., 2015. Neurofibromatosis-related tumors: emerging biology and therapies. *Current opinion in pediatrics*, 27(1), pp.26–33.
- Kaufmann, D. et al., 2001. Spinal neurofibromatosis without café-au-lait macules in two families with null mutations of the NF1 gene. *American journal of human genetics*, 69(6), pp.1395–400.
- Khandpur, S. et al., 2004. Neurofibromatosis 1 with unusual hypopigmentation masquerading as leprosy. *Journal of Association of Physicians of India*, 52, pp.1001–1003.
- Khiewvan, B. et al., 2014. The value of 18F-FDG PET/CT in the management of malignant peripheral nerve sheath tumors. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41(9), pp.1756–1766.
- Khosrotehrani, K. et al., 2005. Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: A cohort study of 703 patients. *American Journal of Medical Genetics*, 132 A(1), pp.49–53.
- Klaber, R., 1938. Morbus Recklinghausen with Glomoid Tumours. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 31(4), p.347.
- Koplon, B.S. & Shapiro, L., 1968. Poliosis overlying a neurofibroma. *Arch Dermatol*, 98(6), pp.631–633.
- Korf, B.R., 1992. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics*, 90(6), pp.924–7.
- Korf, B.R. & Theos, A., 2010. Phenotypic Variability Among Café-au-lait Macules in NF1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(3), pp.440–447.
- Kuhnen, C. et al., 2002. Pigmented (melanotic) neurofibroma. Report of an unusual case with immunohistochemical, ultrastructural and cytogenetic analyses. *Pathology, research and practice*, 198(2), pp.125–31.
- Kumar, M.G. et al., 2014. Glomus tumors in individuals with neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(1), pp.44–48.
- Kwon, I.H. et al., 2005. Poliosis circumscripta associated with neurofibroma. *The Journal of dermatology*, 32(6), pp.446–449.
- Laycock-van Spyk, S. et al., 2011. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Human genomics*, 5(6), pp.623–690.
- Leiden Open Variation Database, 2017. Variants - Mendelian genes. Available at: https://grenada.lumc.nl/LOVD2/mendelian_genes/home.php?select_db=NF1.
- Lidzba, K. et al., 2014. Pharmacotherapy of attention deficit in neurofibromatosis type 1: Effects on cognition. *Neuropediatrics*, 45(4), pp.240–246.
- Lim, R. et al., 2005. Superficial neurofibroma: A lesion with unique MRI characteristics in patients with neurofibromatosis type I. *American Journal of Roentgenology*, 184(3), pp.962–968.
- Lisch, K., 1937. Über beteiligung der augen, insbesondere das vorkommen von irisknotchen bei der neurofibromatose (Recklinghausen). *Z. Augenheilk*, 93(3), pp.137–143.

- Listernick, R. et al., 2007. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Annals of Neurology*, 61(3), pp.189–198.
- Lopes Ferraz Filho, J.R. et al., 2008. Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. *Pediatric Radiology*, 38(3), pp.305–310.
- Maertens, O. et al., 2007. Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1. *American journal of human genetics*, 81(2), pp.243–251.
- Maertens, O., Johnson, B. & Hollstein, P., 2013. Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov*, 3(3), pp.338–349.
- Marque, M. et al., 2013. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: A potential new diagnostic criterion. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(5), pp.768–775.
- Mautner, V.F. et al., 2006. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology*, 48(3), pp.160–165.
- McEwing, R.L. et al., 2006. Prenatal diagnosis of neurofibromatosis type 1: sonographic and MRI findings. *Prenatal diagnosis*, 26(12), pp.1110–4.
- McLaughlin, M.E. & Jacks, T., 2003. Neurofibromatosis type 1. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 222, pp.223–237.
- Megahed, M., 1994. Histopathological variants of neurofibroma. A study of 114 lesions. *The American Journal of dermatopathology*, 16(5), pp.486–95.
- Méni, C. et al., 2015. Treatment of neurofibromas with a carbon dioxide laser: A retrospective cross-sectional study of 106 patients. *Dermatology*, 230(3), pp.263–268.
- Mentzel, H.-J. et al., 2005. Pediatric brain MRI in neurofibromatosis type I. *European radiology*, 15(4), pp.814–22.
- Merker, V.L. et al., 2015. Outcomes of preimplantation genetic diagnosis in neurofibromatosis type 1. *Fertility and Sterility*, 103(3), p.761–768.e1.
- Messiaen, L. et al., 2009. Clinical and Mutational Spectrum of Neurofibromatosis Type 1-like Syndrome. *JAMA*, 302(19), pp.2111–2118.
- Milani, D. et al., 2015. A multidisciplinary approach in neurofibromatosis 1. *The Lancet Neurology*, 14(1), pp.29–30.
- Miraglia, E. et al., 2016. Chiari type 1 malformation in Neurofibromatosis type 1: experience of a center and review of the literature. *La Clinica terapeutica*, 167(1), pp.e6–e10.
- Misago, N. & Narisawa, Y., 2005. Localized multiple pseudoatrophic plaques: a rare clinical form of segmental neurofibromatosis. *Acta Dermato-Venereologica*, 85(6), pp.522–523.
- Monk, B.E., Pembroke, A.C. & du Vivier, A., 1985. Neurofibromatosis, generalized pruritus and cholestatic liver dysfunction--report of two cases. *Clinical and Experimental Dermatology*, 10(6), pp.590–591.
- Moore, B.D. et al., 1996. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology*, 46(6), pp.1660–1668.
- Morice-Picard, F. et al., 2013. Cutaneous Manifestations in Costello and Cardiofaciocutaneous Syndrome: Report of 18 Cases and Literature Review. *Pediatric Dermatology*, 30(6), pp.665–673.

- Motoi, T. et al., 2005. Pigmented neurofibroma: Review of Japanese patients with an analysis of melanogenesis demonstrating coexpression of c-met protooncogene and microphthalmia-associated transcription factor. *Human Pathology*, 36(8), pp.871–877.
- Naegeli O, 1915. Naevi anaemici und Recklinghausensche Krankheit. *Archiv für Dermatologie und Syphilis (Wien)*, 121, pp.742–745.
- National Institutes of Health, 1988. Neurofibromatosis: Conference Statement. *Archives of Neurology*, 45, pp.575–578.
- Nemethova, M. et al., 2013. Thirty-Nine novel neurofibromatosis 1 (NF1) gene mutations identified in slovak patients. *Annals of Human Genetics*, 77(5), pp.364–379.
- Nessi, R. et al., 1990. Ultrasonography of nodular and infiltrative lesions of the skin and subcutaneous tissues. *Journal of clinical ultrasound*, 18(2), pp.103–9.
- Nicolin, G. et al., 2009. Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children. *Pediatric Blood and Cancer*, 53(7), pp.1231–1237.
- Niddam, J. et al., 2014. Treatment of sphenoid dysplasia with a titanium-reinforced porous polyethylene implant in orbitofrontal neurofibroma: Report of three cases. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(8), pp.1937–1941.
- Niemeyer, C.M., 2014. RAS diseases in children. *Haematologica*, 99(11), pp.1653–62.
- Nissan, M.H. et al., 2014. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Research*, 74(8), pp.2340–2350.
- Norris, J.F.B. et al., 1985. Neurofibromatous dermal hypoplasia: A clinical, pharmacological and ultrastructural study. *British Journal of Dermatology*, 112(4), pp.435–441.
- Novoa, R.A. et al., 2014. Cutaneous epithelioid melanocytic neurofibroma arising in a patient with neurofibromatosis-1. *Journal of cutaneous pathology*, 41(5), pp.457–61.
- Nunley, K.S. et al., 2009. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Archives of dermatology*, 145(8), pp.883–887.
- O’Keefe, P. et al., 2005. Unexpected diagnosis of superficial neurofibroma in a lesion with imaging features of a vascular malformation. *Pediatric Radiology*, 35(12), pp.1250–1253.
- Obringer, a C., Meadows, a T. & Zackai, E.H., 1989. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *American journal of diseases of children (1960)*, 143(6), pp.717–9.
- Online Mendelian Inheritance in Man®, 2017. OMIM Entry Search - neurofibromatosis. Available at: https://www.omim.org/search/?index=entry&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&start=1&limit=10&search=neurofibromatosis.
- Orphanet, 2017. Orphanet. Available at: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>.
- Pascual-Castroviejo, I. et al., 2007. Aqueductal stenosis in the neurofibromatosis type 1. Presentation of 19 infantile patients. *Revista de neurologia*, 45(1), pp.18–21.
- Pascual-Castroviejo, I. et al., 2014. Neurofibromas plexiformes voluminosos de cuello en la neurofibromatosis tipo 1. *Revista de Neurologia*, 59(1), pp.13–19.
- Paulus, S., Koronowska, S. & Fölster-Holst, R., 2017. Association Between Juvenile Myelomonocytic Leukemia, Juvenile Xanthogranulomas and Neurofibromatosis Type 1: Case Report and Review of

- the Literature. *Pediatric Dermatology*, [Epub ahead of print].
- Pedersen, C.E. et al., 2013. Constipation in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 56(2), pp.229–232.
- Pedro, M.T. et al., 2015. Intraoperative high-resolution ultrasound and contrast-enhanced ultrasound of peripheral nerve tumors and tumorlike lesions. *Neurosurgical focus*, 39(3), p.E5.
- Peh, W.C.G., Shek, T.W.H. & Yip, D.K.H., 1997. Magnetic resonance imaging of subcutaneous diffuse neurofibroma. *British Journal of Radiology*, 70, pp.1180–1183.
- Peltonen, S. & Pöyhönen, M., 2012. Clinical Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. In M. Upadhyaya & D. N. Cooper, eds. *Neurofibromatosis Type 1: Molecular and Cellular Biology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 17–30.
- Pemov, A. et al., 2017. The primacy of NF1 loss as the driver of tumorigenesis in neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Oncogene*, [Epub ahead of print].
- Pérez-Pelegay, J., 2006. Apuntes sobre la historia de la neurofibromatosis tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen). *Piel*, 21(1), pp.4–8.
- Pinna, V. et al., 2014. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *European Journal of Human Genetics*, 23, pp.1–4.
- Piqué, E. et al., 1996. Pseudoatrophic macules: A variant of neurofibroma. *Cutis*, 57(2), pp.100–102.
- Pižem, J. et al., 2013. Melanocytic differentiation is present in a significant proportion of nonpigmented diffuse neurofibromas: a potential diagnostic pitfall. *The American journal of surgical pathology*, 37(8), pp.1182–91.
- Prada, C.E. et al., 2013. Neurofibroma-associated macrophages play roles in tumor growth and response to pharmacological inhibition. *Acta Neuropathologica*, 125(1), pp.159–168.
- Radtke, H.B. et al., 2007. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: Recommendations of the national society of genetic counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 16(4), pp.387–407.
- Rafia, S. et al., 2004. Gráficos de crecimiento de la población española con neurofibromatosis tipo 1. *Rev Neurol*, 38(11), pp.1009–1012.
- Rasmussen, S.A. & Friedman, J.M., 2000. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *American journal of epidemiology*, 151(1), pp.33–40.
- Rauen, K.A. et al., 2015. Recent developments in neurofibromatoses and RASopathies: Management, diagnosis and current and future therapeutic avenues. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 167(1), pp.1–10.
- von Recklinghausen, F.D., 1882. Ueber die multiplen Fibrome der Haut and ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen.
- Requena, L., 2012a. Neurofibroma y neurofibromatosis. In L. Requena Caballero, ed. *Tumores Cutáneos de Partes Blandas*. Madrid: Grupo Aula Médica, S.L., pp. 794–804.
- Requena, L., 2012b. Tumores Glómicos. In L. Requena Caballero, ed. *Tumores Cutáneos de Partes Blandas*. Madrid: Grupo Aula Médica, S.L., pp. 597–603.
- Reuter, K.L. et al., 1982. Ultrasonography of a plexiform neurofibroma of the popliteal fossa. *J Ultrasound Med*, 1(5), pp.209–211.

- Riccardi, V.M., 1982a. Early manifestations of neurofibromatosis: diagnosis and management. *Comprehensive Therapy*, 8(10), pp.35–40.
- Riccardi, V.M., 2015. Ketotifen suppression of NF1 neurofibroma growth over 30 years. *American Journal of Medical Genetics*, 167(7), pp.1570–1577.
- Riccardi, V.M., 1982b. Neurofibromatosis: Clinical heterogeneity. *Current Problems in Cancer*, 7(2), pp.1–34.
- Riccardi, V.M., 1987. Neurofibromatosis and Albright's syndrome. *Dermatologic Clinics*, 5(1), pp.193–203.
- Riccardi, V.M., 1989. Neurofibromatosis update. *Neurofibromatosis*, 2(5–6), pp.284–91.
- Riccardi, V.M., 1981. Von Recklinghausen Neurofibromatosis. *New England Journal of Medicine*, 305(27), pp.1617–1627.
- Riva, P. et al., 1996. Characterization of a cytogenetic 17q11.2 deletion in an NF1 patient with a contiguous gene syndrome. *Human Genetics*, 98(6), pp.646–650.
- Roberts, A.E. et al., 2013. Noonan syndrome. *The Lancet*, 381(9863), pp.333–342.
- Rojnueangnit, K. et al., 2015. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Human Mutation*, 36(11), pp.1052–1063.
- Rommel, F.R. et al., 2016. Sphenoid Wing Dysplasia with Pulsatile Exophthalmos in Neurofibromatosis Type 1. *Neuropediatrics*, 47(4), pp.278–9.
- Rosser, T. & Packer, R.J., 2002. Neurofibromas in children with neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology*, 17(8), pp.584–585–651.
- Rübben, A., Bausch, B. & Nikkels, A., 2006. Somatic deletion of the NF1 gene in a neurofibromatosis type 1-associated malignant melanoma demonstrated by digital PCR. *Molecular cancer*, 5, p.36.
- Ruggieri, M. et al., 2015. The natural history of spinal neurofibromatosis: A critical review of clinical and genetic features. *Clinical Genetics*, 87(5), pp.401–410.
- Ruggieri, M. & Polizzi, A., 2003. From Aldrovandi's "Homuncio" (1592) to Buffon's girl (1749) and the "Wart Man" of Tilesius (1793): antique illustrations of mosaicism in neurofibromatosis? *Journal of medical genetics*, 40(3), pp.227–232.
- Salamon, J. et al., 2015. Multimodal Imaging in Neurofibromatosis Type 1-associated Nerve Sheath Tumors. *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 187(12), pp.1084–92.
- Salvi, P.F. et al., 2004. Cutaneous melanoma with neurofibromatosis type 1: rare association? A case report and review of the literature. *Annali Italiani di Chirurgia*, 75(1), pp.91–95.
- Samanta, D., Bosanko, K.B. & Zarate, Y.A., 2016. An infant with ash-leaf and café au lait spots: a case of double phakomatosis. *Acta neurologica Belgica*, 117(1), pp.323–324.
- Sandoval-Tress, C. & Nava-Jiménez, G., 2008. Poliosis circumscripta associated with neurofibromatosis 1. *Australasian Journal of Dermatology*, 49(3), pp.167–168.
- Santoro, C. et al., 2015. Arg1809 substitution in neurofibromin: further evidence of a genotype–phenotype correlation in neurofibromatosis type 1. *European Journal of Human Genetics*, 23(11), pp.1460–

- 1461.
- Sbidian, E. et al., 2011. At-Risk Phenotype of Neurofibromatose-1 Patients: A Multicentre Case-Control Study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(1), p.51.
- Sbidian, E. et al., 2012. Clinical characteristics predicting internal neurofibromas in 357 children with neurofibromatosis-1: results from a cross-selectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7, p.62.
- Sbidian, E. et al., 2016. Neurofibromatosis type 1: Neurofibromas and Sex. *British Journal of Dermatology*, 174(2), pp.402–404.
- Schaefer, I.-M. & Fletcher, C.D.M., 2015. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) arising in diffuse-type neurofibroma: clinicopathologic characterization in a series of 9 cases. *The American journal of surgical pathology*, 39(9), pp.1234–41.
- Schaffer, J. V. et al., 2007. Pigmented plexiform neurofibroma: Distinction from a large congenital melanocytic nevus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56(5), pp.862–868.
- De Schepper, S. et al., 2006. Café-au-lait spots in neurofibromatosis type 1 and in healthy control individuals: Hyperpigmentation of a different kind? *Archives of Dermatological Research*, 297(10), pp.439–449.
- Sehgal, V.N. et al., 2013. Plexiform neurofibroma affecting the upper parietal scalp, with cerebellar hamartoma: Role of histopathology, colour Doppler imaging and magnetic resonance imaging. *Clinical and Experimental Dermatology*, 38(3), pp.285–288.
- Sehgal, V.N., Srivastava, G., et al., 2009. Plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1. *International Journal of Dermatology*, 48(9), pp.971–974.
- Sehgal, V.N., Sharma, S. & Oberai, R., 2009. Evaluation of plexiform neurofibroma in neurofibromatosis type 1 in 18 family members of 3 generations: Ultrasonography and magnetic resonance imaging a diagnostic supplement. *International Journal of Dermatology*, 48(3), pp.275–279.
- Shah, K.N., 2010. The Diagnostic and Clinical Significance of Café-au-lait Macules. *Pediatric Clinics of North America*, 57(5), pp.1131–1153.
- Siegel, D.H. et al., 2011. Dermatologic Findings in 61 Mutation-Positive Individuals with Cardio-facio-cutaneous Syndrome. *Br J Dermatol*, 164(3), pp.521–529.
- Song, S.E. et al., 2014. The sonographic “coffee bean” sign helps distinguish an axillary neurofibroma from a lymphadenopathy. *Journal of Clinical Ultrasound*, 42(1), pp.33–37.
- Spritz, R., 2011. Letter: Misdiagnosis of “neurofibromatosis” in patients with piebaldism. *Dermatology online journal*, 17(11), p.13.
- Spritz, R.A., Itin, P.H. & Gutmann, D.H., 2004. Piebaldism and Neurofibromatosis Type 1: Horses of Very Different Colors. *Journal of Investigative Dermatology*, 122(2), pp.xxxiv–xxxv.
- Staser, K., Yang, F.C. & Clapp, D.W., 2010. Mast cells and the neurofibroma microenvironment. *Blood*, 116(2), pp.157–164.
- Stevens, C.A., Chiang, P.W. & Messiaen, L.M., 2012. Café-au-lait macules and intertriginous freckling in piebaldism: Clinical overlap with neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 158 A(5), pp.1195–1199.

- Stevenson, D.A. et al., 2013. Approaches to treating NF1 tibial pseudarthrosis: consensus from the Children's Tumor Foundation NF1 Bone Abnormalities Consortium. *Journal of pediatric orthopedics*, 33(3), pp.269–75.
- Stevenson, D.A. et al., 2011. Pediatric 25-hydroxyvitamin D concentrations in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 24(3–4), pp.169–174.
- Stevenson, D. & Viskochil, D., 2015. Pigmentary Findings in Neurofibromatosis Type 1-like Syndrome (Legius Syndrome). *JAMA*, 302(19), pp.2150–2151.
- Stewart, D.R. et al., 2014. Jaffe-Campanacci syndrome, revisited: Detailed clinical and molecular analyses determine whether patients have neurofibromatosis type 1, coincidental manifestations, or a distinct disorder. *Genetics in Medicine*, 16(6), pp.448–459.
- Tadini, G. et al., 2013. Anemic nevus in neurofibromatosis type 1. *Dermatology*, 226(2), pp.115–118.
- Tadini, G. et al., 2014. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *European Journal of Internal Medicine*, 25(6), pp.506–510.
- Takenouchi, T. et al., 2014. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 164(2), pp.392–396.
- Tay, Y.K., 1998. Neurofibromatosis 1 and piebaldism: a case report. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 197(4), pp.401–402.
- Theofanopoulou, M. et al., 2011. Neurofibromatosis 1 and multiple sclerosis: A case report. *Neuroradiology*, 53, p.S88.
- Tsai, W.C. et al., 2008. Differentiation between schwannomas and neurofibromas in the extremities and superficial body: the role of high-resolution and color Doppler ultrasonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 27(2), pp.161–169.
- Tucker, T. et al., 2009. Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *Journal of Medical Genetics*, 46(2), pp.81–85.
- U.S. National Institutes of Health, 2017. ClinicalTrials.gov - Plexiform Neurofibroma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=plexiform+neurofibroma&Search=Search> [Accessed February 26, 2017].
- Ueda, K. et al., 2015. Computed tomography (CT) findings in 88 neurofibromatosis 1 (NF1) patients: Prevalence rates and correlations of thoracic findings. *European Journal of Radiology*, 84(6), pp.1191–1195.
- Upadhyaya, M. et al., 2007. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *American journal of human genetics*, 80(1), pp.140–51.
- Uusitalo, E. et al., 2016. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *Journal of Clinical Oncology*, 34(17), pp.1978–1986.
- Vaassen, P. & Rosenbaum, T., 2016. Nevus Anemicus As an Additional Diagnostic Marker of Neurofibromatosis Type 1 in Childhood. *Neuropediatrics*, 47(3), pp.190–193.
- Vabres, P. et al., 1998. Macules angiomeateuses et cérulodermiques: Signes Cutanés Précoces de la Neurofibromatose Type 1. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 125, pp.593–4.

- Valero, M.C. et al., 2011. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *Journal of Molecular Diagnostics*, 13(2), pp.113–122.
- Varan, A. et al., 2016. Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood. *Clinical Genetics*, 89(3), pp.341–345.
- Varin, J. et al., 2016. Dual mTORC1/2 inhibition induces anti-proliferative effect in NF1-associated plexiform neurofibroma and malignant peripheral nerve sheath tumor cells. *Oncotarget*, 7(24), pp.35753–35767.
- Vazquez-Osorio, I. et al., 2016. Mosaic Neurofibromatosis Type 1. Unreported findings and systemic anomalies in a series of 39 children. *Pediatric Dermatology*, 33(S1), p.S6.
- Viskochil, D. et al., 1990. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell*, 62(1), pp.187–192.
- Vörner, H., 1906. Über Naevus anaemicus. *Arch Dermatol Syphilis (Wien)*, 82, pp.391–398.
- Watson, G.H., 1967. Pulmonary stenosis, café-au-lait spots, and dull intelligence. *Archives of disease in childhood*, 42(223), pp.303–307.
- Wei, J. et al., 2014. Nilotinib is more potent than imatinib for treating plexiform neurofibroma in vitro and in vivo D. Sarkar, ed. *PLoS ONE*, 9(10), p.e107760.
- Westerhof, W. & Konrad, K., 1982. Blue-red macules and pseudoatrophic macules: additional cutaneous signs in neurofibromatosis. *Archives of Dermatology*, 118(8), pp.577–581.
- Whitehouse, D., 1966. Diagnostic value of the café-au-lait spot in children. *Archives of disease in childhood*, 41(217), pp.316–319.
- Williams, V.C. et al., 2009. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*, 123(1), pp.124–33.
- Woods, O., Giguère, C. & Saliba, I., 2011. Intraparotid neurofibroma: Review of the literature. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 40(2), pp.104–112.
- World Health Organization, 2013. *WHO classification of tumours of soft tissue*,
- Wortsman, X. et al., 2015. Ultrasound as predictor of histologic subtypes linked to recurrence in basal cell carcinoma of the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(4), pp.702–707.
- Wortsman, X., Wortsman, J. & Aranibar, L., 2013. Congenital Diseases of the skin. In *Dermatologic Ultrasound with Clinical and Histological Correlations*. pp. 64–67.
- Wu, S. et al., 2013. Role of ultrasound in the diagnosis of common soft tissue lesions of the limbs. *Ultrasound quarterly*, 29(1), pp.67–71.
- Yamashita, A.S. et al., 2014. Preclinical evaluation of the combination of mTOR and proteasome inhibitors with radiotherapy in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 118(1), pp.83–92.
- Yao, R. et al., 2016. Diagnostic value of multiple café-au-lait macules for neurofibromatosis 1 in Chinese children. *The Journal of Dermatology*, 43(5), pp.537–542.
- Yilmaz, S. et al., 2014. Neurofibromas with imaging characteristics resembling vascular anomalies. *AJR. American journal of roentgenology*, 203(6), pp.W697–W705.
- Zarchi, K., Wortsman, X. & Jemec, G.B.E., 2014. Ultrasound as a diagnostic aid in identifying

- neurofibromas. *Pediatric Dermatology*, 31(4), pp.535–537.
- Zeller, J. et al., 2002. Taches violines ou macules pseudo-atrophiques neurofibromateuses au cours de la neurofibromatose 1. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 129, pp.180–181.
- Zhang, J., Li, M. & Yao, Z., 2016. Molecular screening strategies for NF1-like syndromes with café-au-lait macules. *Molecular Medicine Reports*, 14(5), pp.4023–4029.
- Zöller, M.E. et al., 1997. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer*, 79(11), pp.2125–31.
- Zvulunov, A., Barak, Y. & Metzker, A., 1995. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. *Archives of dermatology*, 131(8), pp.904–8.

IX. ANEXOS

Anexo 1: Aprobación del estudio por parte del Comité Ético de Investigación Clínica



Comunidad de Madrid

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. * Julia Asensio Antón, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador principal, para que se realice el estudio observacional descriptivo, código interno: R-0055/14, titulado: "ESTUDIO CLÍNICO Y ECOGRÁFICO EN LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1".

Documentación aportada para evaluación/aprobación del estudio:

- Protocolo, versión 2 de 09.10.2014
- Hoja de Información y Consentimiento Informado para padres o representante legal, versión 2 de 09.10.2014.
- Hoja de Información y Consentimiento Informado para niños mayores de 12 años, versión 2 de 09.10.2014.
- Cuaderno de recogida de datos, versión 2 de 09.10.2014.
- Información y Consentimiento para Biopsia Cutánea, versión 2 de 09.10.2014.

El estudio se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1344/2007 de 11 de octubre, la Orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre, y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

Aunque no se considera necesario el seguro, el promotor asume la responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del estudio de cohortes, longitudinal prospectivo, multicéntrico, doble ciego.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el plan de reclutamiento de sujetos previstos, son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el centro Hospital Infantil Universitario Niño Jesús por la Dra. Ángela Hernández Martín, Médico Adjunto Dermatología, como investigadora principal.

Lo que firmo en Madrid a 30 de octubre de 2014.

Fdo.: Julia Asensio Antón

Avda. Menéndez Pelayo, 65
28009 MADRID
Teléfono: 91 503 59 00
Fax: 91 574 48 69

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Manuel Ramírez Orellana, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

CERTIFICA

Que el estudio observacional descriptivo, código interno: **R-0055/14**, titulado: **"ESTUDIO CLÍNICO Y ECOGRÁFICO EN LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1"**, y cuya investigadora principal es la Dra. Ángela Hernández Martín, ha sido **APROBADO**, Acta nº 09/14 de 28 de octubre.

Que en la fecha de aprobación de dicho el estudio, la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente: Dra. Julia Asensio Antón
Vicepresidente: Dra. María Ángeles García Teresa
Secretario: Dr. Manuel Ramírez Orellana
Vocales: Dr. Javier Álvarez-Coca González
D. Eduardo Asensi Pallarés
D^a Lourdes Chocarro González
Dra. Silvia Martín Prado
Dra. Josefa Martínez Gómez
Dra. Henar Martínez Sanz
Dr. Juan Carlos Molina Cabañero
D. Pablo Montalvo Rebuelta
Dra. M^a Dolores Ochoa Mazarro
Dr. Joaquín Otero de Becerra

Que en las reuniones en las que se ha evaluado este protocolo existía quórum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este CEIC ha sido acreditado por la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo, a petición del Promotor/Investigador Principal, en Madrid a 30 de octubre de 2014.


Fdo.: D. Manuel Ramírez Orellana



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. ^a Margarita González Grande, Gerente del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica:

CERTIFICA

Que conoce el estudio observacional descriptivo, código interno: **R-0055/14**, titulado: **"ESTUDIO CLÍNICO Y ECOGRÁFICO EN LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1"**, y que será realizado por la Dra. Ángela Hernández Martín, Médico Adjunto Dermatología como investigadora principal.

Que acepta la realización de dicho estudio en este centro.

Lo que firmo en Madrid a 30 de octubre de 2014.



Fdo.: Margarita González Grande

NIJ- Q.197/2003-J

Avda. Menéndez Pelayo, 65
28009 MADRID
Teléfono: 91 503 59 00
Fax: 91 574 46 69

P.N.1a HURU
14ª version 26.11.2013

Mod. 000341

Anexo 2: Aprobación de la Adenda por parte del CEIC del HIUNJ



Comunidad de Madrid

Modificación relevante
C.I.: R-0024/16
Acta 11/16 de 27 de septiembre
I.P.: Dra. Ángela Hernández Martín

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D.ª Julia Asensio Antón, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador principal de la Modificación Relevante correspondiente al estudio observacional descriptivo, código interno: R-0055/14, titulado: "ESTUDIO CLÍNICO Y ECOGRÁFICO EN LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1", y considera que:

La Modificación Relevante del estudio observacional descriptivo, se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, la Orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

La probación de la Modificación Relevante del estudio observacional descriptivo incluye los siguientes documentos:

- Protocolo. R1 Adenda estudio R2-0055/14. Versión 2_05/09/2016.
- Hoja de información y consentimiento informado para los padres/tutores. Inclusión de controles sanos. R1 Adenda estudio R2-0055/14. Versión 2_05/09/2016.
- Hoja de información y consentimiento informado para mayores de 12 años. Inclusión de controles sanos. R1 Adenda estudio R2-0055/14. Versión 2_05/09/2016.
- Cuaderno recogida datos. Versión 2_18/08/2016.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

Que en la fecha de aprobación, de dicha Modificación Relevante del estudio observacional descriptivo, **Acta 11/16 de 27 de septiembre**, la composición del CEIm era la siguiente:

Presidente	Asensio Antón, Julia.	Médico especialista Análisis Clínicos. Servicio Análisis Clínicos
Vicepresidente	García Teresa, María Ángeles	Pediatra. Unidad Cuidados Intensivos
Secretario técnico	Ramírez Orellana, Manuel	Pediatra. Servicio Oncología
Vocales	Álvarez-Coca González, Javier	Pediatra. Sección Neumología
	Bernaldo de Quirós Martín, Marta M.	Farmacéutica de Atención Primaria
	Chocarro González, Lourdes	DUE. Unidad Cuidados Paliativos
	Juan Fernández, Juan Ignacio de	Licenciado en Ciencias Económicas y Empresariales, rama general, especialidad E. Cuantitativa
	Martín Prado, Silvia	Farmacéutica. Servicio Farmacia
	Martínez Gómez, Josefa	Pediatra. Sección Gastroenterología
	Molina Caballero, Juan Carlos	Pediatra. Unidad Urgencias
	Montalvo Rebuelta, Pablo	Licenciado en Derecho
	Naval Parra, María Cruz	Licenciada Derecho
	Ochoa Mazarro, Mª Dolores	Farmacóloga Clínica.

Avda. Menéndez Pelayo, 65
28009 MADRID
Teléfono: 91 503 59 00
Fax: 91 574 46 69

07/04/16 - HIUNJ
I.P. versión 30/11/2015

Página 1 de 6

Mód. 000041

Modificación relevante
C.I.: R-0024/16
Acta 11/16 de 27 de septiembre
I.P.: Dra. Ángela Hernández Martín

	Otero de Becerra, Joaquín	Hospital Universitario La Princesa
	Pérez Gorricho, M ^a Beatriz	Médico especialista en Análisis Clínicos. Servicio Análisis Clínicos
		Médico especialista en Microbiología y Parasitología. Sección Medicina Preventiva

Que en las reuniones en las que se ha evaluado este protocolo existía quórum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Por tanto, este Comité acepta que dicha Modificación Relevante del estudio observacional descriptivo, sea realizada en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús por la Dra. Ángela Hernández Martín, Médico Adjunto Dermatología, como investigadora principal.

Lo que firmo en Madrid, a 27 de septiembre de 2016.

Fdo. Julia Asensio Antón





Modificación relevante
C.I.: R-0024/16
Acta 11/16 de 27 de septiembre
I.P.: Dra. Ángela Hernández Martín

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. Cesar Adolfo Gómez Derch, Director Gerente del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid y vista la autorización del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos.

CERTIFICA

Que conoce la Modificación Relevante del estudio observacional descriptivo, **R-0055/14**, titulado: **"ESTUDIO CLÍNICO Y ECOGRÁFICO EN LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1"**, y que será realizado por la Dra. Ángela Hernández Martín, Médico Adjunto Dermatología, como investigadora principal.

Que acepta la realización de dicha Modificación Relevante del estudio observacional descriptivo en este centro.

Lo que firmo en Madrid, a 27 de septiembre de 2016,

Fdo.: Cesar Adolfo Gómez Derch



N.I.F.: Q 2877009-J

Avda. Menéndez Pelayo, 65
28009 MADRID
Teléfono: 91 503 59 00
Fax: 91 574 46 69

P.N.Ts. H0027
147/0019-05-25, 11, 2016

Página 2 de 5

Mod. 000381

Anexo 3. Consentimientos Informados “Estudio Clínico Ecográfico de la Neurofibromatosis Tipo 1

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO CLÍNICO ECOGRÁFICO DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 PARA NIÑOS MENORES A 12 AÑOS

Este documento intenta explicarle todas las cuestiones relativas a la utilización que se realizaría de los datos clínicos de su hijo o representado legal al incluirle en el estudio clínico ecográfico sobre la neurofibromatosis tipo 1. Léalo atentamente y consulte con el/la dermatólogo/a todas las dudas que se le planteen.

1. INFORMACIÓN ACERCA DEL ESTUDIO

Desde el Servicio de Dermatología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, vinculado a la Universidad Autónoma de Madrid, se lleva a cabo un estudio orientado a la mejoría de los conocimientos existentes sobre la Neurofibromatosis tipo 1 (NF 1) por parte de los dermatólogos que realizan su labor en el centro.

En caso de que le sea detectado a su hijo/a durante la exploración clínica alguna lesión sugestiva de neurofibroma, nevus anémico, Xantogranuloma, tumor glómico, o mácula rojo azulada y pseudoatrófica solicitaremos su consentimiento para realizarle una ecografía dermatológica. La realización de esta técnica se considera inocua e indolora para los pacientes pediátricos y no requiere de anestesia, ni sedación.

Las exploraciones clínicas y mediante ecografía buscan asegurar la máxima eficiencia, eficacia y excelencia en la atención que ofrecemos.

2. USO Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los datos que se obtengan de la participación en el estudio serán utilizados únicamente con fines de formación y solamente por parte del equipo de dermatólogos que les ha atendido, guardándose siempre sus datos personales en un lugar seguro de tal manera que ninguna persona ajena pueda acceder a esta información y atendiendo a un estricto cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 sobre la Protección de Datos de Carácter Personal.

En ningún caso se harán públicos los datos personales del paciente, siempre garantizando la plena confidencialidad de los datos y el riguroso cumplimiento del secreto profesional en el uso y manejo de la información y el material obtenidos.

4. PERMISO PARA LA REALIZACIÓN DE FOTOGRAFÍA

Por este documento solicitamos su autorización para poder fotografiar o filmar las lesiones de su hijo o el procedimiento que le vamos a realizar y para que nos permita usar las imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes, para la educación profesional o para su difusión en ámbitos científicos. El anonimato del paciente será respetado.

Para la difusión de las imágenes de la enfermedad del niño/a, las fotografías o los videos se someten a manipulaciones que enmascaran los rasgos por los que el paciente pudiera ser reconocido. La firma o denegación de la autorización para fotografiarle o filmarle, no influye en ningún aspecto en el tratamiento o en las técnicas que se le van a aplicar, aunque sí es más fácil

para los doctores, evaluar la evolución de las enfermedades o replantearse los tratamientos si disponen de imágenes de las lesiones iniciales.

El archivo de las imágenes obtenidas será tratado con la misma discreción que el resto de la Historia Clínica, será custodiado por profesionales sanitarios sujetos a secreto profesional, garantizando el derecho a la confidencialidad.

3. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Si, en el caso de decidir participar y consentir la colaboración inicialmente, en algún momento de la intervención usted desea que su hijo/a deje de participar en el estudio clínico ecográfico sobre la neurofibromatosis tipo 1, le rogamos que nos lo comunique y a partir de ese momento se dejarán de utilizar las grabaciones con fines de formación y desarrollo profesional.

4. DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Yo, Don/Dña. he leído el documento de consentimiento informado que me ha sido entregado, he comprendido las explicaciones en él facilitadas acerca de la inclusión de mi hijo/a en el estudio clínico-ecográfico sobre la NF1, he podido resolver todas las dudas y preguntas que he planteado al respecto.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presento.

También he sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos y serán utilizados únicamente con fines de formación y desarrollo científico para el equipo de Dermatólogos que forman parte del estudio.

Tomando todo ello en consideración y en tales condiciones, CONSIENTO participar en el estudio y que los datos que se deriven de mi participación sean utilizados para cubrir los objetivos especificados en el documento.

En, a de de 20....

Firmado:

Don/Dña. Con DNI.....

en Calidad de

Identificación y Firma del Facultativo:

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO CLÍNICO ECOGRÁFICO DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 PARA PACIENTES MAYORES DE 12 AÑOS.

Este documento intenta explicarte que supone incluirte en el estudio clínico ecográfico sobre la neurofibromatosis tipo 1. Léelo atentamente y consúltame todas las dudas que se te ocurran.

1. INFORMACIÓN ACERCA DEL ESTUDIO

En el Servicio de Dermatología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, vinculado a la Universidad Autónoma de Madrid, estamos haciendo un estudio para aprender más sobre la Neurofibromatosis tipo 1 (NF 1).

En caso de detectarte algún neurofibroma, nevus anémico, Xantogranuloma, tumor glómico, o mácula rojo azulada y pseudoatrófica pediremos tu consentimiento y el de tus padres para hacerte una ecografía dermatológica. Esta técnica no duele y no requiere de anestesia, ni sedación. Buscamos asegurarte el mejor cuidado posible.

2. USO Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los datos que obtengamos con tu participación serán utilizados únicamente para enseñar a otros médicos todo lo que hemos aprendido sobre tu enfermedad.

Guardaremos siempre tus datos personales en un lugar seguro de tal manera que ninguna persona ajena pueda acceder a esta información y atendiendo a un estricto cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 sobre la Protección de Datos de Carácter Personal.

En ningún caso se harán públicos tus datos personales, siempre garantizando la plena confidencialidad de los datos y el riguroso cumplimiento del secreto profesional en el uso y manejo de la información y el material obtenidos.

4. PERMISO PARA LA REALIZACIÓN DE FOTOGRAFÍA

Pedimos tu autorización y la de tus padres para hacerte fotos de tus "manchas" o "bultitos" o del procedimiento que te vamos a realizar. Y también que nos des permiso para usar las imágenes con fines docentes, para la educación profesional o para su difusión en ámbitos científicos. Tu anonimato será respetado.

Para que nadie pueda reconocerte en esas fotografías o videos, las manipularemos para que no seas reconocido. Borraremos estas imágenes si tu o tus padres cambiáis de opinión.

Guardaremos estas imágenes con la misma discreción que el resto de tu Historia Clínica, serán custodiadas por profesionales sanitarios sujetos a secreto profesional, garantizando el derecho a la confidencialidad.

3. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Si en algún momento tu o tus padres queréis dejar de participar en el estudio clínico ecográfico sobre la neurofibromatosis tipo 1, dínoslo y a partir de ese momento se dejarán de utilizar las grabaciones con fines de formación y desarrollo profesional.

4. DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Yo, he leído el documento de consentimiento informado que me ha sido entregado, he comprendido su contenido sobre el estudio clínico-ecográfico sobre la NF1, he podido resolver todas las dudas y preguntas que he planteado al respecto.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo cambiar de opinión y revocar el consentimiento que ahora presento.

También he sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos y serán utilizados únicamente con fines de formación y desarrollo científico para el equipo de Dermatólogos que forman parte del estudio.

Tomando todo ello en consideración y en tales condiciones, CONSIENTO participar en el estudio y que los datos que se deriven de mi participación sean utilizados para cubrir los objetivos especificados en el documento.

En, a de de 20.....

Firmado:

Con DNI.....

Identificación y Firma del Facultativo:

INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO PARA BIOPSIA CUTÁNEA

Como parte del estudio clínico-ecográfico sobre NF1, le ha sido detectada a mi hijo/a una lesión sugestiva de un neurofibroma plexiforme. Para la confirmación de este diagnóstico los Dres/as me han explicado la necesidad de realizar una biopsia de esta lesión.

La biopsia cutánea es un procedimiento habitual utilizado para el diagnóstico y tratamiento. Se considera un elemento esencial para poder obtener o confirmar el diagnóstico en numerosas dermatosis y tumores cutáneos.

El procedimiento consiste en obtener uno o varios fragmentos pequeños de la piel que se empleará para estudios encaminados a efectuar o confirmar el diagnóstico (estudio microscópico, cultivos microbiológicos).

Para realizar la extirpación se utiliza habitualmente anestesia local y el defecto creado se sutura con puntos. En muchos casos se emplea una sustancia vasoconstrictora (asociada a la anestesia) para evitar la hemorragia y en algunos pacientes es preciso utilizar un electrocoagulador con el mismo fin.

La cicatriz de la intervención puede producir defectos estéticos, especialmente en personas con tendencia a la cicatrización anómala (formación de queloides). Su médico le informará sobre los cuidados a adoptar para reducir al mínimo el riesgo de infección de la herida. La anestesia local empleada es similar a la utilizada en las extracciones dentarias y en un porcentaje muy pequeño de personas puede provocar reacciones alérgicas de diversa gravedad.

Los pacientes portadores de marcapasos pueden sufrir alteraciones en su funcionamiento por el empleo del electrocoagulador, que deberá ser evitado.

Haga constar a su médico si usted padece alguno de los siguientes procesos, en cuyo caso habrán de tomarse medidas especiales:

- Trastornos de la coagulación (Hemofilia, trombopenia, tratamiento con anticoagulantes, etc.)
- Alergia a anestésicos locales o medicamentos de otro tipo.
- Alergia por contacto.
- Trastorno del ritmo cardíaco (portadores de marcapasos)
- Anomalías de la cicatrización
- Trastornos circulatorios (isquemia distal, claudicación intermitente, gangrena, etc.)

- Inmunodeficiencia (incluyendo infección por VIH, Sida)
- Hepatitis aguda o crónica.

Si usted, o algún familiar desean mayor información, no dude en consultar a cualquiera de los médicos del Servicio de Dermatología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

Consentimiento informado para biopsia cutánea

RIESGOS PERSONALIZADOS:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/D^a.....
mayor de
edad, Con DNI:.....,
vecino de.....
Calle....., n°.....,
teléfono.....
En calidad de....., del menor de edad:
.....

MANIFIESTO

Que he leído la hoja de información y he sido informado/a por el Dr./Dra.

..... En fecha
(y que me ha sido entregada copia de la información) del procedimiento e igualmente de los beneficios que se esperan y del tipo de riesgos que comporta su realización (complicaciones más frecuentes) y su no realización, así como de las posibles alternativas según los medios asistenciales de este Hospital y del Servicio de Salud.

He comprendido toda la información que se me ha proporcionado y mis dudas han sido aclaradas satisfactoriamente.

CONSIENTO:

A los facultativos del Servicio de Dermatología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús a practica el procedimiento referido (Biopsia punch) y las pruebas complementarias necesarias. Soy conocedor/a de que en caso de urgencia o por causas imprevistas podrán utilizar las actuaciones médicas necesarias para mantenerme con vida o evitarme un daño

Sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento:

Firmo dos ejemplares en....., a..... de..... de 20

Firma del representante legal

Firma del facultativo

He decidido REVOCAR mi consentimiento respecto a la realización del procedimiento referido

Firma del paciente o persona autorizada

Firma del testigo

Firma del Facultativo

Firmar solo en caso de revocar el consentimiento previo fecha:

Anexo 4. Consentimientos informados de la Adenda del Estudio Clínico Ecográfico de la Neurofibromatosis tipo 1. Estudio de Casos y Controles

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES/TUTORES

Inclusión de Controles Sanos en el Estudio Clínico-Ecográfico de la Neurofibromatosis tipo 1

Este documento intenta explicarle todas las cuestiones relativas a la utilización que se realizaría de los datos clínicos de su hijo o representado legal al incluirle como **Control Sano**, en el estudio clínico ecográfico sobre la neurofibromatosis tipo 1. Léalo atentamente y consulte con el/la dermatólogo/a todas las dudas que se le planteen.

1. INFORMACIÓN ACERCA DEL ESTUDIO

Desde el Servicio de Dermatología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, vinculado a la Universidad Autónoma de Madrid, se lleva a cabo un estudio orientado a la mejoría de los conocimientos existentes sobre la Neurofibromatosis tipo 1 (NF 1) por parte de los dermatólogos que realizan su labor en el centro.

Para valorar correctamente la importancia de los hallazgos encontrados en estos pacientes se tienen que valorar niños sanos sin la enfermedad para poder estimar la frecuencia de dichos signos clínicos en la población general. En ocasiones, los niños sanos también pueden presentar este tipo de lesiones (Manchas café con leche, efélides, nevus anémicos, máculas hipopigmentadas, xantogranulomas, etc.) pero esto no indica que tengan la enfermedad. La exploración clínica se considera inocua e indolora para los pacientes pediátricos y no requiere de anestesia, ni sedación. Para la correcta caracterización de los Nevus Anémicos es necesario frotar la piel del pecho y espalda para provocar vasodilatación. Este procedimiento no es doloroso.

El perfeccionamiento de la exploración clínica y ecográfica de estos pacientes busca asegurar la máxima eficiencia, eficacia y excelencia en la atención que ofrecemos sin perjuicio alguno para los pacientes.

2. USO Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los datos que se obtengan de la participación en el estudio serán utilizados únicamente con fines de formación y solamente por parte del equipo de dermatólogos que les ha atendido, guardándose siempre sus datos personales en un lugar seguro de tal manera que ninguna persona ajena pueda acceder a esta información y atendiendo a un estricto cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 sobre la Protección de Datos de Carácter Personal.

En ningún caso se harán públicos los datos personales del paciente, siempre garantizando la plena confidencialidad de los datos y el riguroso cumplimiento del secreto profesional en el uso y manejo de la información y el material obtenidos.

3. PERMISO PARA LA REALIZACIÓN DE FOTOGRAFÍA

Por este documento solicitamos su autorización para poder fotografiar o filmar las lesiones de su hijo o el procedimiento que le vamos a realizar y para que nos permita usar las imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes, para la educación profesional o para su difusión en ámbitos científicos. El anonimato del paciente será respetado.

Para la difusión de las imágenes de la enfermedad del niño/a, las fotografías o los videos se someten a manipulaciones que enmascaran los rasgos por los que el paciente pudiera ser

reconocido. La firma o denegación de la autorización para fotografiarle o filmarle, no influye en ningún aspecto en el tratamiento o en las técnicas que se le van a aplicar, aunque

sí es más fácil para los doctores, evaluar la evolución de las enfermedades o replantearse los tratamientos si disponen de imágenes de las lesiones.

El archivo de las imágenes obtenidas será tratado con la misma discreción que el resto de la Historia Clínica, será custodiado por profesionales sanitarios sujetos a secreto profesional, garantizando el derecho a la confidencialidad.

4. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Si, en el caso de decidir participar y consentir la colaboración inicialmente, en algún momento del procedimiento usted desea que su hijo/a deje de participar en el estudio como control sano, le rogamos que nos lo comunique y a partir de ese momento se dejarán de utilizar las grabaciones con fines de formación y desarrollo profesional.

5. DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Yo, Don/Dña. he leído el documento de consentimiento informado que me ha sido entregado, he comprendido las explicaciones en él facilitadas acerca de la inclusión de mi hijo/a como control sano en el estudio clínico-ecográfico sobre la NF1, he podido resolver todas las dudas y preguntas que he planteado al respecto.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presento.

También he sido informado/a de que sus datos personales serán protegidos y serán utilizados únicamente con fines de formación y desarrollo científico para el equipo de Dermatólogos que forman parte del estudio.

Tomando todo ello en consideración y en tales condiciones, CONSIENTO participar en el estudio y que los datos que se deriven de mi participación sean utilizados para cubrir los objetivos especificados en el documento.

En, a de de 20....

Firmado:

Don/Dña. Con DNI.....

en Calidad de

Identificación y Firma del Facultativo:

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MAYORES DE 12 AÑOS.

Inclusión de Controles Sanos en el Estudio Clínico-Ecográfico de la Neurofibromatosis Tipo 1

Este documento intenta explicarte que supone incluirte como **Control Sano**, en el estudio clínico ecográfico sobre la neurofibromatosis tipo 1. Léelo atentamente y consúltame todas las dudas que se te ocurran.

1. INFORMACIÓN ACERCA DEL ESTUDIO

En el Servicio de Dermatología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, vinculado a la Universidad Autónoma de Madrid, estamos haciendo un estudio para aprender más sobre la Neurofibromatosis tipo 1 (NF 1).

Para valorar correctamente la importancia de los hallazgos encontrados en los niños afectados por NF1, necesitamos buscar unas manchas especiales en niños sanos, para poder calcular la frecuencia de dichos signos clínicos en la población general. En ocasiones los niños sanos también pueden presentar este tipo de lesiones (Manchas café con leche, efélides, nevus anémicos, máculas hipopigmentadas, xantogranulomas, etc) pero esto no indica que tengan la enfermedad. La exploración clínica se considera inocua e indolora para los pacientes pediátricos y no requiere de anestesia, ni sedación. Para la correcta caracterización de los Nevus Anémicos es necesario frotar la piel del pecho y espalda para provocar vasodilatación. Este procedimiento no es doloroso.

2. USO Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los datos que obtengamos con tu participación serán utilizados únicamente para enseñar a otros médicos todo lo que hemos aprendido sobre esa enfermedad. Guardaremos siempre tus datos personales en un lugar seguro de tal manera que ninguna persona ajena pueda acceder a esta información y atendiendo a un estricto cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 sobre la Protección de Datos de Carácter Personal. En ningún caso se harán públicos tus datos personales, siempre garantizando la plena confidencialidad de los datos y el riguroso cumplimiento del secreto profesional en el uso y manejo de la información y el material obtenidos.

3. PERMISO PARA LA REALIZACIÓN DE FOTOGRAFÍA

Pedimos tu autorización y la de tus padres para hacerte fotos de tus "manchas" si las hubiere. Y también que nos des permiso para usar las imágenes con fines docentes, para la educación profesional o para su difusión en ámbitos científicos. Tu anonimato será respetado.

Para que nadie pueda reconocerte en esas fotografías o videos, las manipularemos para que no seas reconocido. Borraremos estas imágenes si tu o tus padres cambiáis de opinión. Guardaremos estas imágenes con la misma discreción que el resto de tu Historia Clínica, serán custodiadas por profesionales sanitarios sujetos a secreto profesional, garantizando el derecho a la confidencialidad.

4. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Si en algún momento tu o tus padres queréis dejar de participar en el estudio clínico como control sano, dínoslo y a partir de ese momento se dejarán de utilizar las grabaciones con fines de formación y desarrollo profesional.

5. DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Yo, he leído el documento de consentimiento informado que me ha sido entregado, he comprendido su contenido sobre controles sanos en el estudio clínico-ecográfico sobre la NF1, he podido resolver todas las dudas y preguntas que he planteado al respecto.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo cambiar de opinión y revocar el consentimiento que ahora presento.

También he sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos y serán utilizados únicamente con fines de formación y desarrollo científico para el equipo de Dermatólogos que forman parte del estudio.

Tomando todo ello en consideración y en tales condiciones, CONSIENTO participar en el estudio y que los datos que se deriven de mi participación sean utilizados para cubrir los objetivos especificados en el documento.

En, a de de 20....

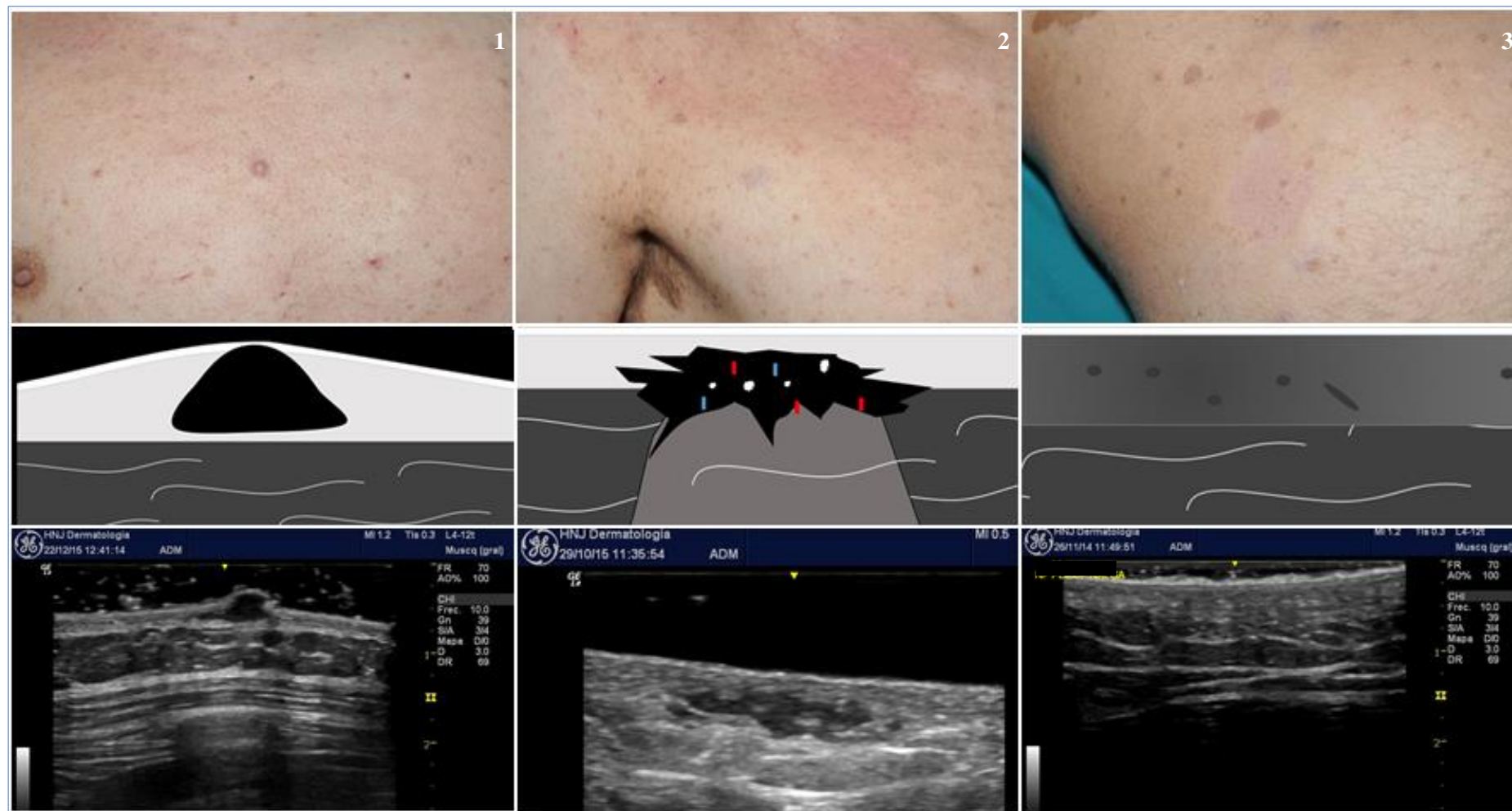
Firmado:

Con DNI.....

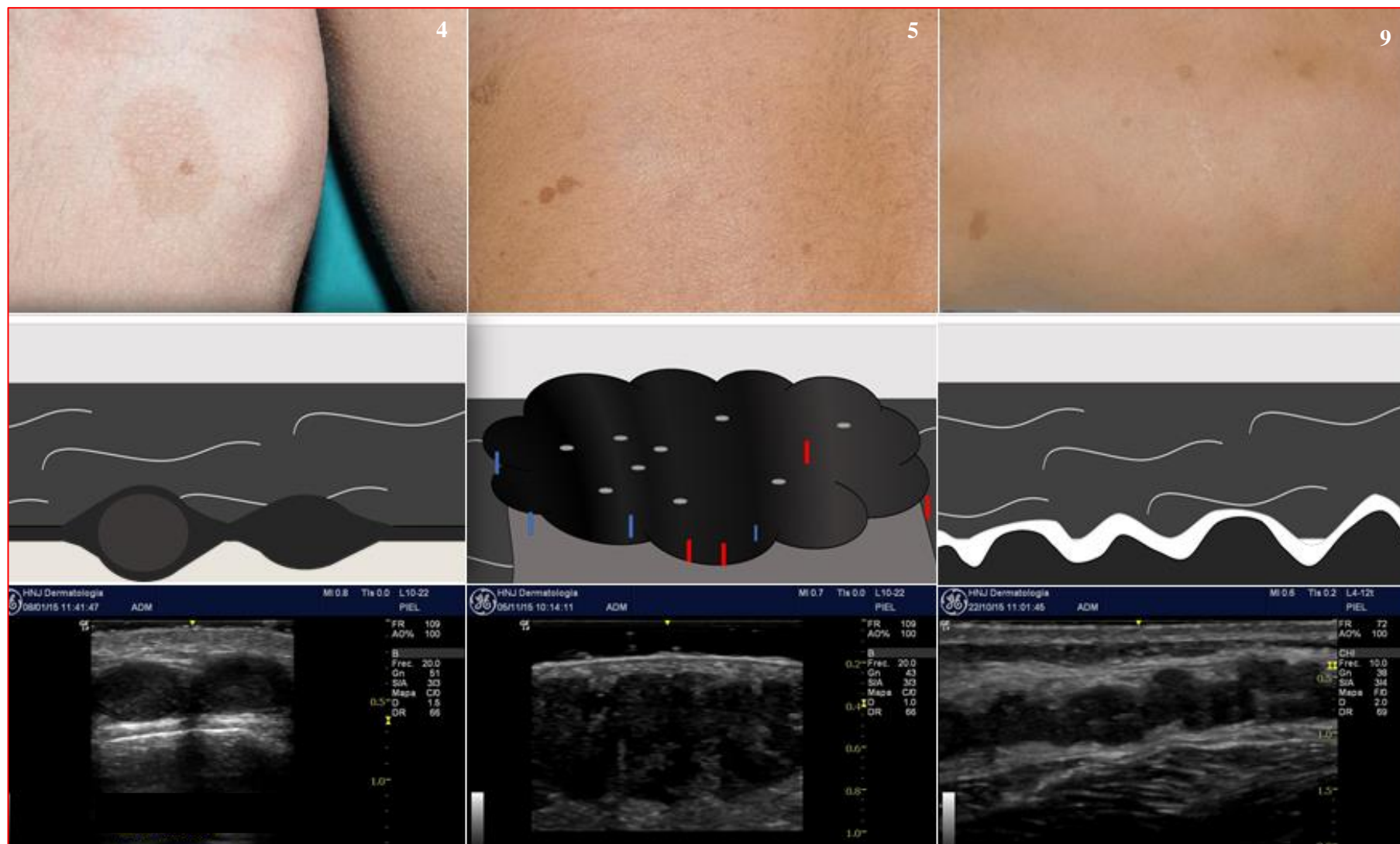
Identificación y Firma del Facultativo:

Anexo 5. Esquemas y representación de la correlación clínico ecográfica de los neurofibromas

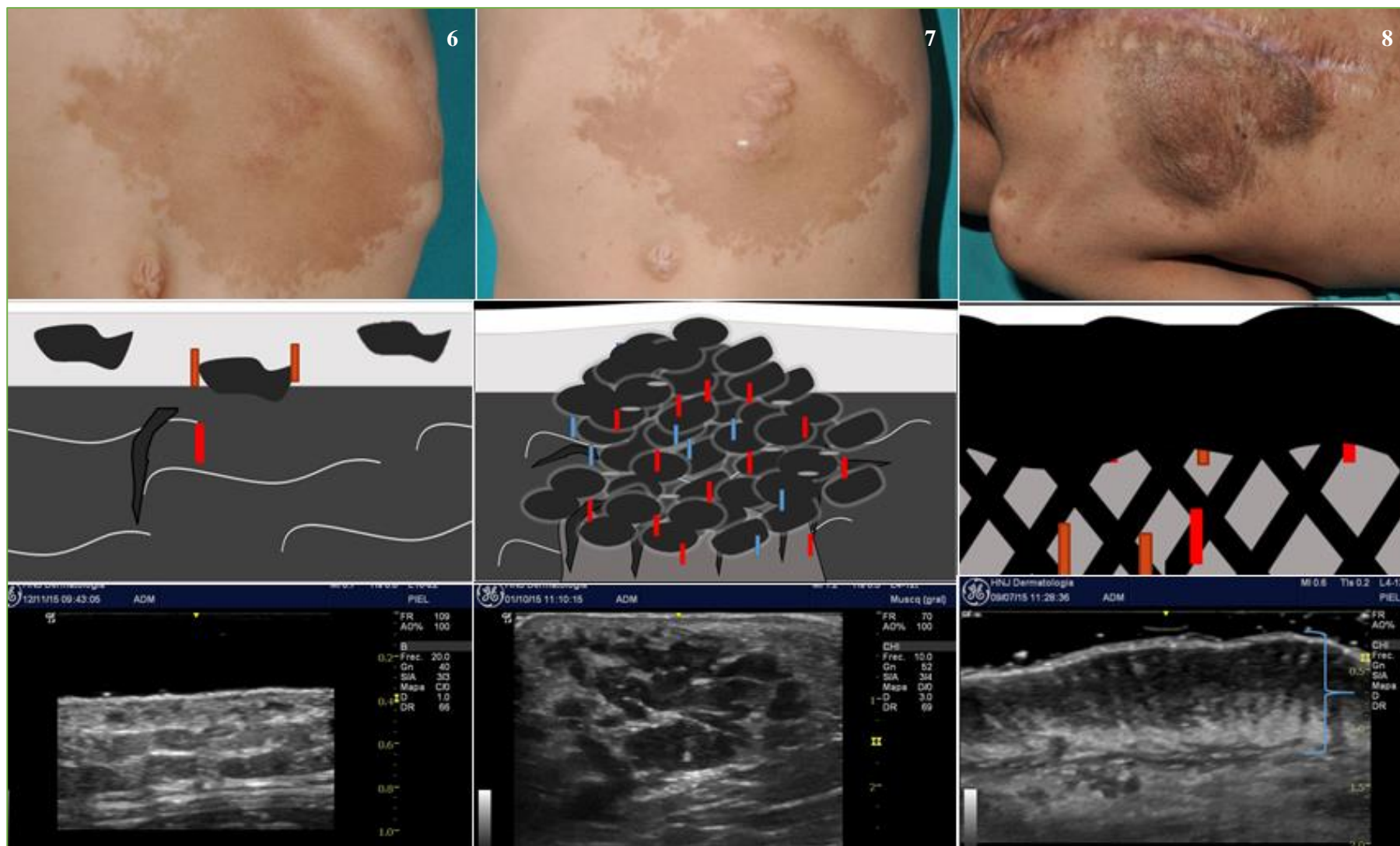
Neurofibromas Superficiales. Patrones 1 a 3



Neurofibromas Subcutáneos y Profundo. Patrones 4, 5 y 9



Neurofibromas Congénitos. Patrones 6 a 8



NOTAS: